

Invokana<sup>®</sup> (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Mundipharma Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 09.11.2018 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

9 listopada 2018 r. analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.19.2018.KD.2 z dnia 31 października 2018 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 sierpnia 2018 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Koncepcja analizy;</li> <li>✦ Kontrola jakości;</li> <li>✦ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>✦ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>✦ Wyszukiwanie i opis zagranicznych rekomendacji finansowych;</li> <li>✦ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>✦ Opis interwencji.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Opis liczebności populacji;</li> <li>✦ Opis rekomendacji AOTMiT;</li> <li>✦ Opis komparatorów;</li> <li>✦ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Opis wytycznych i zagranicznych rekomendacji finansowych.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Mundipharma Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>15</b>
3.1. Wybór populacji docelowej.....	15
3.2. Definicja .....	17
3.3. Etiologia i patogenezę .....	18
3.4. Rozpoznawanie.....	20
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	22
<b>3.5.2. Rokowanie i powikłania .....</b>	<b>23</b>
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	26
3.6. Aktualne postępowanie medyczne .....	28
3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	28
3.6.2. Rekomendacje finansowe .....	46
<b>4. Interwencja – kanagliflozyna .....</b>	<b>76</b>
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>79</b>
5.1. Komparatory .....	82
<b>6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....</b>	<b>88</b>

---

---

<b>7. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>95</b>
<b>8. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>98</b>
<b>9. Kierunki analiz .....</b>	<b>99</b>
9.1. Analiza kliniczna.....	99
9.2. Analiza ekonomiczna .....	102
<b>9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>103</b>
<b>10. Załączniki .....</b>	<b>104</b>
10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	104
<b>11. Spis tabel .....</b>	<b>105</b>
<b>12. Bibliografia.....</b>	<b>107</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AACE/ACE	ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych / Amerykańska Akademia Endokrynologów
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIDS	ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDA	ang. <i>Canadian Diabetes Association</i> – Kanadyjskie Stowarzyszenie Diabetologiczne
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CrCl	ang. <i>Creatinine Clearance</i> – klirens kreatyniny
DM2	łac. <i>diabetes mellitus typi 2</i> – cukrzyca typu 2
DPP-IV	ang. <i>dipeptidyl peptidase 4</i> – dipeptydylopeptydaza 4
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FPG	ang. <i>fasting plasma glucose</i> – stężenie glukozy w osoczu na czczo
GLP-1	ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> – peptyd glukagonopodobny-1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDF	ang. <i>International Diabetes Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna

Skrót	Rozwinięcie
IFG	ang. <i>impaired fasting glucose</i> – nieprawidłowa glikemia na czczo
IGT	ang. <i>impaired glucose tolerance</i> – nieprawidłowa tolerancja glukozy
KAN	kanagliflozyna
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LMMG	ang. <i>Lancashire Medicines Management Group</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
MET	metformina
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGT	ang. <i>normal glucose tolerance</i> – prawidłowa tolerancja glukozy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NPH	ang. <i>Neutral Protamin Hagedorn</i> – insulina izofanowa
OGTT	ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> – doustny test obciążenia glukozą
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPAR- $\gamma$	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors-<math>\gamma</math></i> – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów- $\gamma$
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> – Australijskie Kolegium Lekarzy Ogólnych
SGLT-2	ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SU	ang. <i>sulfonylourea</i> – pochodne sulfonilomocznika
TZD	tiazolidynodiony (glitazony)
UGE	ang. <i>urinary glucose excretion</i> – wydzielanie glukozy do moczu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (DM2, łac. *diabetes mellitus typi 2*), w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

### PROBLEM ZDROWOTNY

Mianem cukrzycy określa się grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (podwyższone stężenie glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny.

---

Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy, stanowiąc nawet 95% wszystkich przypadków. W przebiegu DM2 początkowo zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana przez jej zwiększone wydzielanie (hiperinsulinemia), co prowadzi w konsekwencji do wyczerpywania się rezerw komórek  $\beta$  i bardzo ograniczonego lub całkowitego braku wydzielania insuliny.

Klasyczne objawy DM2 to m.in. osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu, czy nadmierne pragnienie. U większości chorych z cukrzycą typu 2, pomimo utrzymującej się hiperglikemii choroba przebiega bezobjawowo, co sprzyja rozwojowi powikłań i opóźnia moment postawienia diagnozy.

## POPULACJA

Populację docelową dla produktu leczniczego Invokana® (kanagliflozyna), określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Invokana® (*ChPL Invokana®*), stanowią dorośli chorzy w wieku od 18. r.ż. z cukrzycą typu 2. Zgodnie z *ChPL Invokana®*, lek ten stosuje się w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- ⊕ monoterapia – gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u chorych, u których nie można zastosować metforminy (MET) z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań;
- ⊕ leczenie skojarzone – terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego i obejmuje chorych na DM2 w wieku od 18 lat, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię (razem z modyfikacją stylu życia pod kątem diety i aktywności fizycznej) z wyłączeniem insuliny. Oznacza to, iż produkt leczniczy Invokana® będzie włączany do terapii chorych, stosujących już doustne leczenie hipoglikemizujące.

## AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

W terapii DM2 wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, zarówno krajowe, jak i zagraniczne, rekomendują prowadzenie postępowania wieloaspektowego, które na początkowym etapie może obejmować wyłącznie modyfikację stylu życia chorego (leczenie dietetyczne w połączeniu z wysiłkiem fizycznym), a w dalszej kolejności dołączenie leków



---

przeciwcukrzycowych. Zmiana stylu życia zalecana jest na każdym etapie postępowania terapeutycznego.

### Etap I

- ⊕ monoterapia metforminą (MET) – wskazana jako lek I wyboru we wszystkich wytycznych;
- ⊕ u pozostałych chorych, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MET można zastosować inne leki doustne:
  - ⊕ SU;
  - ⊕ inhibitory DPP-4 (ang. *dipeptidyl peptidase 4* – dipeptydylopeptydaza 4; inaczej gliptyny), np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna;
  - ⊕ **inhibitory SGLT-2** (ang. *sodium/glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy; inaczej gliflozyny), np. kanagliflozyna, empagliflozyna;
  - ⊕ agoniści PPAR- $\gamma$ , tj. pioglitazon (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors- $\gamma$*  – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów- $\gamma$ ; inaczej tiazolidynodiony (TZD) (glitazony));
  - ⊕ agoniści receptora GLP-1, np. eksenatyd, liraglutyd;
  - ⊕ inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, np. akarboza;
  - ⊕ glinidy, np. nateglinid;
  - ⊕ kolesewelam lub bromokryptyna o szybkim uwalnianiu.

### Etap II

Wytyczne zgodnie zalecają, iż w przypadku, gdy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), należy dodać kolejny lek doustny (w tym inhibitor SGLT-2), agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową. U wybranych chorych stosuje się także terapię trójlekową.

### Etap III

Zgodnie z zapisami polskich wytycznych rekomenduje się stosowanie insuliny bazowej (insulina NPH (ang. *Neutral Protamin Hagedorn* – insulina izofanowa) lub analog długodziałający), którą można dołączyć do monoterapii MET z pominięciem doustnej terapii dwulekowej i trójlekowej jak również, zmienić terapię na schemat MET + insulina bazowa, w przypadku niepowodzenia terapii dwulekowej.

---

---

Wytyczne zagraniczne wskazują również, że w III etapie leczenia można rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (lub innego leku, w tym inhibitora SGLT-2) i 2 innych leków z wcześniejszych etapów leczenia lub insulinoterapii.

#### **Etap IV**

Wytyczne zalecają insulinoterapię złożoną z ewentualną kontynuacją MET (lub innych leków przeciwcukrzycowych), zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem MET nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, wskazane jest stosowanie w modelu terapeutycznym leku inkretynowego (agonista receptora GLP-1 lub gliptyna), inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR- $\gamma$ .

Spośród wyżej wymienionych terapii, opcje refundowane w Polsce obejmują: metforminę, pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd), akarbozę i insulinoterapię.

W swoim raporcie Najwyższa Izba Kontroli (NIK) zauważa, że Minister Zdrowia nie wprowadził (do czasu zakończenia kontroli) na listy leków refundowanych ani jednego leku z grupy leków inkretynowych i grupy flozyn (spośród 10 które uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). W efekcie polscy pacjenci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2. W ocenie NIK, refundacja niektórych z tych leków mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. Leki z tych grup są refundowane, w różnym stopniu, w krajach Unii Europejskiej.

#### **INTERWENCJA**

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie kanagliflozyna stosowana u dorosłych chorych na DM2 w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, łącznie z modyfikacją stylu życia w odniesieniu do zalecanego sposobu żywienia oraz zwiększenia aktywności fizycznej.

KAN jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, KAN zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy i w ten sposób zwiększa wydzielenie glukozy do moczu, co skutkuje u chorych na DM2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie wydzielenia glukozy do moczu przez hamowanie SGLT-2

---

przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi. Zwiększenie wydzielania glukozy do moczu związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u chorych na DM2.

## KOMPARATORY

Wnioskowane wskazanie oznacza, iż produkt leczniczy Invokana® będzie włączany do terapii chorych stosujących już doustne leczenie hipoglikemizujące, w związku z czym leki podawane w ramach monoterapii nie mogą stanowić komparatora dla leku stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (zalecane są one w I etapie leczenia DM2). Jako komparatory należy natomiast rozpatrzyć wszystkie możliwe terapie stosowane w II i III etapie leczenia DM2.

Przy wyborze komparatorów, uwzględniono informacje z Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę, stanowiące źródło danych dot. praktyki klinicznej leczenia cukrzycy w Polsce, z którego wynika, iż chorzy w schematach wielolekowych, obok leków refundowanych, stosują także substancje z grupy nier refundowanych produktów leczniczych. W związku z powyższym stwierdzono, iż zasadnym zdaje się uwzględnienie jako komparatorów schematów wielolekowych: lek refundowany + lek nier refundowany.

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych są:

- ⊕ dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, minhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-γ;
- ⊕ dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową (lub metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora PPAR-γ).

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

---

## EFEKTY ZDROWOTNE

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny zmian stężenia HBA<sub>1c</sub>, stężeniaA glukozy w osoczu na czczo, częstości występowania hipoglikemii, zmiany masy ciała i parametrów składu ciała, zmiany parametrów dotyczących ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów, jakości życia chorych, stosowania dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej oraz profilu bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

## RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

## DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa kanagliflozyny stosowanej w terapii skojarzonej względem wybranych komparatorów.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Invokana® (kanagliflozyna) w skojarzeniu z MET lub MET i SU w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

---

---

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Invokana® (kanagliflozyna) w skojarzeniu z MET lub MET i SU w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Invokana® w przedstawionym wskazaniu.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [1], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (DM2, łac. *diabetes mellitus typi 2*), w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [35] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* [1] określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - ⊕ proponowana interwencja (I);
  - ⊕ proponowane komparatory (C);
-

- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla produktu leczniczego Invokana® (kanagliflozyna), określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Invokana® (*ChPL Invokana®*), stanowią dorośli chorzy w wieku od 18. r.ż. z cukrzycą typu 2. Zgodnie z *ChPL Invokana®*, lek ten stosuje się w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- ⊕ monoterapia – gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u chorych, u których nie można zastosować metforminy (MET) z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań;
- ⊕ leczenie skojarzone – terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii [12].

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego i obejmuje chorych na DM2 w wieku od 18 lat, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię (razem z modyfikacją stylu życia pod kątem diety i aktywności fizycznej) z wyłączeniem insuliny<sup>1</sup>. Oznacza to, iż produkt leczniczy Invokana® będzie włączany do terapii chorych, stosujących już doustne leczenie hipoglikemizujące.

Analiza praktyki klinicznej dot. farmakoterapii cukrzycy w Polsce została przeprowadzona w latach 2006-2009 w ramach pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce. Ogólnym celem projektu była ocena jakości opieki diabetologicznej w Polsce po kilku latach od przystąpienia Polski do Unii Europejskiej. Kwestionariusze dotyczące kluczowych danych chorych na cukrzycę wypełnione zostały przez lekarzy diabetologów

---

<sup>1</sup> wyłączenie insuliny ze schematu terapii z KAN, nie oznacza wykluczenia jej ze schematów terapeutycznych rozpatrywanych w ramach potencjalnych komparatorów

---



---

z 39 różnych ośrodków diabetologicznych w Polsce. W badaniu przeanalizowano dane 7 606 chorych, z czego 80,9% stanowili chorzy na DM2 [42].

Wyniki Rejestru wykazały, że spośród chorych na DM2, aż 42,2% chorych stosowało doustne leki przeciwcukrzycowe, natomiast mniej chorych, tj. 34,6%, stosowało terapię skojarzoną z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Jak wykazano w Rejestrze, najczęściej stosowanym lekiem w terapii DM2 była MET – stosowana w różnych schematach u ok. 62% chorych. Jest to zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, gdzie MET pozostaje optymalnym lekiem pierwszego rzutu, oraz której stosowanie kontynuowane jest niezależnie od etapu leczenia. Drugą popularną opcję stanowiła terapia z zastosowaniem SU (41,3% chorych). Odsetek chorych stosujących terapię skojarzoną MET + SU wynosił 20,3% (48,2% w przypadku chorych stosujących wyłącznie terapię doustną). Pozostałe grupy leków w latach 2006-2009 były rozpowszechnione w niewielkim stopniu, co wynika z braku refundacji tych preparatów [42].

Jak wskazują wytyczne opracowane przez polskie oraz zagraniczne organizacje zajmujące się leczeniem chorych na DM2 (opisane szczegółowo w rozdziale 3.6.1), terapia dwulekowa najczęściej opiera się na dodaniu kolejnego leku do już stosowanej metforminy. Z kolei, w terapii trójlekowej do leku stosowanego w ramach monoterapii (najczęściej MET) zaleca się dodać kolejny lek doustny, w tym pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4 (ang. *dipeptidyl peptidase 4* – dipeptydylopeptydaza 4), agonistów receptora GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide-1* – peptyd glukagonopodobny-1), inhibitory SGLT-2 (ang. *sodium/glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy) lub agonistę PPAR- $\gamma$  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors- $\gamma$*  – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów- $\gamma$ ). Zalecana jest także insulinoterapia. Spośród wyżej wymienionych, oprócz MET, finansowane w Polsce są SU (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd) oraz insuliny.

Należy podkreślić iż, jak wskazują wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2017 r., stosowanie w modelu terapeutycznym inhibitorów SGLT-2, do których należy KAN, zalecane jest w przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego [57].

---



W związku z powyższym, biorąc pod uwagę, iż najczęściej stosowanym schematem terapii u chorych na DM2 pozostaje terapia skojarzona doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, najczęściej z MET i SU, zasadne zdaje się stwierdzenie, iż w ramach terapii skojarzonej z KAN stosowana będzie MET (terapia dwulekowa) lub MET + SU (terapia trójlekowa).

Zawężenie populacji docelowej ma na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanej grupy chorych, u których występuje największe zapotrzebowanie odnośnie refundacji nowej, skutecznej opcji terapeutycznej.

## 3.2. Definicja

Mianem cukrzycy określa się grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (podwyższone stężenie glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny [32].

W 1999 roku przyjęto powszechnie akceptowany, zaproponowany przez komitet ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) podział uwzględniający etiologię poszczególnych typów choroby. Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy jest stosowana przez większość organizacji zajmujących się problematyką cukrzycy, w tym Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, ang. *American Diabetes Association*). Podział ten przedstawiono w poniższej tabeli [36]<sup>2</sup>.

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja typów cukrzycy według ADA**

Klasyfikacja typów cukrzycy według ADA	
Typ	Charakterystyka
Cukrzyca typu 1	Spowodowana autoimmunologicznym zniszczeniem komórek $\beta$ trzustki, zwykle prowadzące do bezwzględnego niedoboru insuliny.
Cukrzyca typu 2	Spowodowana postępującym spadkiem produkcji insuliny przez komórki $\beta$ trzustki, często przy równoczesnej insulinooporności.
Cukrzyca ciężarnych	Zdiagnozowana w 2. lub 3. trymestrze ciąży u chorych, u których przed ciążą nie występowała jawna cukrzyca.
Inne specyficzne typy cukrzycy	Np. cukrzyca monogenowa (cukrzyca u noworodków, dzieci i młodzieży); cukrzyca związana z chorobami charakteryzującymi się zaburzeniami

<sup>2</sup> w niedawno opublikowanym badaniu *Ahlqvist 2018*, autorzy proponują nowy podział cukrzycy, na 5 typów, biorąc pod uwagę szczegółową charakterystykę chorych, jednakże ponieważ podział ten nie został jeszcze powszechnie zaakceptowany przez organizacje diabetologiczne, nie przedstawiono go w niniejszym raporcie [4]

Klasyfikacja typów cukrzycy według ADA	
	czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki (mukowiscydoza, zapalenie trzustki) oraz cukrzyca wywołana lekami lub substancjami chemicznymi indukującymi cukrzycę (np. glikokortykosteroidami, lekami stosowanymi w terapii chorych z wirusem HIV (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności) / chorych na AIDS (ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności) lub po przeszczepie organów).

Zródło: opracowanie własne na podstawie publikacji ADA 2018 [47]

Według klasyfikacji WHO poszczególne typy cukrzycy określone są następującymi kodami w ramach klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych):

- ⊕ E10 Cukrzyca typu 1 – insulinozależna;
- ⊕ E11 Cukrzyca typu 2 – insulinoniezależna;
- ⊕ E12 Cukrzyca związana z niedożywieniem;
- ⊕ E13 Inne określone typy cukrzycy;
- ⊕ E14 Cukrzyca nieokreślona [27].

Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy, stanowiąc nawet 95% wszystkich przypadków. W przebiegu DM2 początkowo zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana przez jej zwiększone wydzielanie (hiperinsulinemia), co prowadzi w konsekwencji do wyczerpywania się rezerw komórek  $\beta$  i bardzo ograniczonego lub całkowitego braku wydzielania insuliny [39].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Cukrzyca typu 2 jest chorobą wieloczynnikową, uwarunkowaną przyczynami genetycznymi, środowiskowymi, jak i otyłością. Chociaż jej patogeneza nadal pozostaje w znacznej mierze niejasna, generalnie uznaje się dwa podstawowe mechanizmy prowadzące do hiperglikemii – względny niedobór insuliny wynikający z upośledzenia wydzielania tego hormonu przez komórki  $\beta$  trzustki w stosunku do zapotrzebowania oraz obniżoną wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę [18].

Rozwój DM2 przebiega wieloetapowo. Zbyt wysokie, toksyczne dla organów wewnętrznych stężenie glukozy we krwi upośledza szereg procesów m. in. działanie insuliny. Pojawiająca się w pierwszej fazie DM2 insulinooporność prowadzi do zaburzeń we wchłanianiu i metabolizmie glukozy przez komórki mięśniowe, adipocyty i hepatocyty. W odpowiedzi na gorsze działanie

insuliny, organizm zwiększa jej produkcję, kompensując w ten sposób przez pewien czas hiperglikemię. Jest to jednak działanie krótkotrwałe, ponieważ nadmierna eksploatacja komórek  $\beta$  trzustki prowadzi do zmniejszenia ich masy i stopniowego spadku wydzielania insuliny, aż do całkowitego zaprzestania funkcji wydzielniczych. Występująca w końcowej fazie cukrzycy apoptoza komórek  $\beta$  prowadzi do całkowitego braku endogennej insuliny, nasilenia hiperglikemii i konieczności podawania egzogenngo hormonu [26].

### Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo rozwoju DM2 są zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i czynniki środowiskowe. Do najważniejszych czynników środowiskowych zalicza się otyłość typu brzuszego i małą aktywność fizyczną, jednak do rozwoju choroby dochodzi tylko u części osób. U pozostałych, sprawność wydzielnicza komórek  $\beta$  jest wystarczająco duża, by utrzymująca się przez długi czas hiperinsulinemia kompensowała hiperglikemię. Osoby te charakteryzuje również zbliżony do prawidłowego poziom glukozy w krwi, brak insulinooporności oraz rozrost podskórnej tkanki tłuszczowej, dzięki czemu nie dochodzi do magazynowania tłuszczów w wątrobie, sercu, mięśniach i trzustce [26].

Zdaje się, że wpływ czynników środowiskowych promujących rozwój cukrzycy zaczyna się już w trakcie życia płodowego. Badania populacyjne wykazały, że u dzieci, których matka w trakcie ciąży miała cukrzycę, wcześniej dochodzi do rozwoju DM2. Jednakże, mimo istotnego wpływu historii rodzinnej na rozwój cukrzycy stwierdzono, że tylko u około 10% chorych rozwój choroby można wytłumaczyć znanymi dziś mutacjami. Badania porównawcze genomów chorych na cukrzycę pozwoliły na wykrycie wielu potencjalnie istotnych genów, których mutacje mogą wpływać na rozwój choroby. Są to przede wszystkim geny związane z upośledzeniem funkcjonowania komórek  $\beta$ , insulinoopornością oraz otyłością [26].

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę.

**Tabela 2.**  
**Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę**

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę
wiek >45 lat
nadwaga lub otyłość, głównie brzuszna (BMI (ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała) $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni)
niewielka/brak aktywności fizycznej

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę
dieta wysokokaloryczna
pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy)
obciążający wywiad rodzinny (cukrzyca występująca a w rodzinie)
palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu
urodzenie dziecka o masie >4 kg
cukrzyca ciężarnych w wywiadzie
nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$ mmHg)
dyslipidemia (niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości) <40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów >150 mg/dl)
nieprawidłowa glikemia na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l), upośledzona tolerancja glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl (7,8-1 1,0 mmol/l) w drugiej godzinie testu OGTT (ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> – doustny test obciążenia glukozą))
stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, $\beta$ -adrenolityki)

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Filipek 2009* [18], *PTD 2017* [57]

### 3.4. Rozpoznawanie

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazują, iż badania mające na celu wykrycie cukrzycy należy przeprowadzać co roku wśród chorych z grup ryzyka rozwoju cukrzycy (**Tabela 2**) niezależnie od ich wieku, a wśród osób powyżej 45. r.ż. raz na trzy lata [57].

Pierwszymi, niepokojącymi objawami, które mogą wskazywać na możliwość występowania cukrzycy ze znaczną hiperglikemią są:

- ⊕ zmniejszenie masy ciała;
- ⊕ wzmożone pragnienie;
- ⊕ wielomocz;
- ⊕ osłabienie i wzmożona senność;
- ⊕ pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych [57].

W przypadku występowania takich objawów należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej (oznaczenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w chwili stwierdzenia występowania objawów hiperglikemii). Co istotne, szacuje się, że u ponad połowy chorych na cukrzycę nie występują objawy hiperglikemii, dlatego tak istotne jest wykonywanie badań w kierunku cukrzycy [57].

Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej według najnowszych wytycznych PTD przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej**

Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej		
Glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi pobranej 8-14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie OGTT według WHO
<p>≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)</p>	<p>Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej</p> <p>70-99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo</p> <p>100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, ang. <i>impaired fasting glucose</i>)</p> <p>≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca*</p>	<p>&lt;140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT, ang. <i>normal glucose tolerance</i>)</p> <p>140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, ang. <i>impaired glucose tolerance</i>)</p> <p>≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca*</p>

\*do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia)

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji PTD 2017 [57]

Zgodnie z wytycznymi PTD 2017:

- ⊕ w przypadku oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej (glikemia przygodna) w chwili stwierdzenia występowania objawów hiperglikemii – jeśli wynosi ≥200 mg/dl, wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;
- ⊕ przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej <200 mg/dl należy 2-krotnie (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia) oznaczyć glikemię na czczo; jeśli glikemia 2-krotnie wyniesie ≥126 mg/dl, rozpoznaje się cukrzycę;
- ⊕ przy braku występowania objawów hiperglikemii i przygodnej glikemii ≥200 mg/dl należy oznaczyć glikemię na czczo i jeżeli wynosi ona ≥126 mg/dl, rozpoznaje się cukrzycę;
- ⊕ jeśli jednokrotny lub dwukrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl, a także wówczas, gdy przy glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy;

- ⊕ OGTT należy wykonywać bez wcześniejszego ograniczania spożycia węglowodanów, w godzinach porannych u osoby będącej na czczo, wypoczętej, po przespanej nocy; dwugodzinny okres między wypiciem roztworu zawierającego 75 g glukozy a pobraniem próbki krwi osoba badana powinna spędzić w miejscu wykonania testu, w spoczynku; wszystkie oznaczenia stężenia glukozy powinny być wykonywane w osoczu krwi żyłnej, w laboratorium;
- ⊕ w przypadku konieczności wykonania OGTT u osoby z nietolerancją glukozy (tj. stanem przedcukrzycowym) przyjmującej z tego powodu metforminę należy przerwać jej stosowanie na co najmniej tydzień przed dniem, w którym przeprowadzony zostanie OGTT;
- ⊕ preferowaną metodą diagnostyki zaburzeń tolerancji węglowodanów jest wykonywanie OGTT. Nie należy stosować do celów diagnostycznych oznaczeń glikemii wykonywanych przy użyciu glukometrów [57].

W Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach Europy w kryteriach diagnostycznych uwzględniono wartość HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana). Obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia HbA<sub>1c</sub> do rozpoznawania cukrzycy. Natomiast wytyczne ADA dopuszczają rozpoznanie na podstawie wartości HbA<sub>1c</sub> (odpowiednio 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) dla stanu przedcukrzycowego oraz ≥6,5% (48 mmol/mol) dla cukrzycy), oznaczonych za pomocą certyfikowanych i standaryzowanych metod [47, 57].

## **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### **3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Cukrzyca typu 2 początkowo przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się dopiero po kilku latach, w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi. Klasyczne objawy DM2 to:

- ⊕ osłabienie;
- ⊕ spadek masy ciała;
- ⊕ zwiększone oddawanie moczu;
- ⊕ nadmierne pragnienie.



Początkowym objawem może być również utrata ostrości wzroku oraz bóle nóg. U niektórych chorych jako pierwszy pojawia się świąd skóry, często zlokalizowany w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych. Ponadto u większości chorych z cukrzycą typu 2, pomimo utrzymującej się hiperglikemii choroba przebiega bezobjawowo [28, 57].

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Powikłania cukrzycy dzielą się na ostre i przewlekłe. Współczesne leczenie cukrzycy i edukacja chorych sprawiły, że ostre powikłania cukrzycy występują coraz rzadziej. Natomiast, w następstwie przewlekłych powikłań u chorych z cukrzycą typu 2 następuje skrócenie życia średnio o 4-6 lat [23].

Ostre powikłania choroby stanowią bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia chorych. Mogą one wystąpić w każdym momencie ich życia. Przebieg kliniczny zaburzeń może być bardzo dynamiczny. Do **ostrych powikłań cukrzycy** należą:

- ⊕ kwasica ketonowa – spowodowana jest bezwzględnym lub względnym niedoborem krążącej insuliny i działaniem zwiększonego stężenia hormonów kontregulujących: katecholamin, glukagonu, kortyzolu i hormonu wzrostu. Prowadzi to do zaburzenia metabolizmu węglowodanów, tłuszczów, białek i skutkuje znacznymi zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej i gospodarki wodno-elektrolitowej;
- ⊕ hipoglikemia – jest to najczęściej występujące ostre powikłanie cukrzycy. Jest to zaburzenie homeostazy glukozowej, które u osób chorych na cukrzycę jest wywołane bezwzględnym lub względnym nadmiarem insuliny. Poszczególne towarzystwa naukowe i organizacje przyjmują różne wartości progowe do rozpoznania hipoglikemii. Według zaleceń PTD hipoglikemię rozpoznaje się przy obniżeniu glikemii poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych;
- ⊕ nieketonowa hiperglikemia hiperosmolarna – występuje u osób z częściowym niedoborem insuliny, któremu towarzyszą zaburzenia regulacji pragnienia lub częściowe uszkodzenie nerek. Jest charakterystyczna dla DM2. Zwykle występuje w następstwie opóźnionego rozpoznania choroby. Jej występowaniu sprzyja spożycie dużej ilości alkoholu czy stosowanie niektórych leków moczopędnych;
- ⊕ kwasica mleczanowa – obecnie kwasica mleczanowa u chorych na cukrzycę występuje sporadycznie. Dotyczy zwłaszcza chorych przyjmujących MET mimo bezwzględnych przeciwwskazań do jej stosowania (ciężkiej niewydolności krążenia, niewydolności nerek, marskości wątroby, zaawansowanej obturacyjnej choroby płuc). Jej rozwojowi

sprzyja również nadmierne spożycie alkoholu. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się obniżone pH, niskie stężenie wodorowęglanów i wysokie stężenie mleczanów we krwi [37, 57].

Patogeneza przewlekłych powikłań cukrzycy jest wieloczynnikowa i złożona. Są one głównie następstwem zaburzeń metabolicznych typowych dla cukrzycy. Do **przewlekłych powikłań cukrzycy** należą:

- ⊕ mikroangiopatia cukrzycowa – proces polegający na zmianach zwyrodnieniowych włóścińcek prowadzący do zaburzeń czynności mikrokrążenia. Zaburzenia te przyczyniają się do uszkodzenia siatkówki (retinopatia cukrzycowa) i nerek (nefropatia cukrzycowa);
- ⊕ neuropatia cukrzycowa – w okresie rozpoznania cukrzycy objawy neuropatii występują u 8% chorych, a w ciągu następnych 25 lat stwierdzana jest u ok. 50% chorych. Już u chorych z niedawno zdiagnozowaną cukrzycą występują zaburzenia szybkości przewodzenia, zarówno we włóknach nerwowych czuciowych, jak i ruchowych. Cechą charakterystyczną jest odcinkowa deminalizacja włókien nerwowych. W jej przebiegu stwierdza się uszkodzenie nerwów obwodowych i czaszkowych;
- ⊕ makroangiopatia cukrzycowa (zmiany dotyczą naczyń wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych) – obejmuje chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyniową mózgu i chorobę naczyniową nóg. Zmiany makroangiopatyczne są wyrazem toczącego się procesu miażdżycowego, który prowadzi do zwężenia naczyń tętniczych w obrębie całego układu krążenia. W przeciwieństwie do mikroangiopatii cukrzycowej, której można potencjalnie zapobiegać, makroangiopatia wywiera niekorzystny wpływ na stan zdrowia i czas przeżycia chorych na cukrzycę typu 2 [18, 24].

Do innych zaburzeń towarzyszących cukrzycy można także zaliczyć:

- ⊕ zmiany skórne – zakażenia, owrzodzenia, rogowacenie ciemne (zmiany chorobowe, które charakteryzują się brunatnym przebarwieniem i brodawkowatym rozrostem naskórka), kępki żółte wysiewne (skupiska licznych zlewających się grudek o żółtym zabarwieniu, wykazujące skłonność do nagłego pojawiania się w obrębie skóry pośladków, ud, ramion i przedramion, pleców i klatki piersiowej. Wykazują związek z nadmiernym stężeniem chylomikronów), czy świąd;
- ⊕ zaburzenia ze strony narządów zmysłu – utrata ostrości wzroku, upośledzenie wzroku, uszkodzenie słuchu;



- ⊕ zaburzenia ze strony układu moczowego – zakażenia dróg moczowych, nefropatia cukrzycowa;
- ⊕ zaburzenia ze strony układu ruchu – artropatia Charcota (zmiany destrukcyjno-wytwórcze w stawie wywołane utratą czucia obwodowego) [28].

## Rokowanie

Powikłania w cukrzycy (szczególnie powikłania późne) są przyczyną przedwczesnego inwalidztwa i zwiększonej umieralności. Rokowanie chorych na cukrzycę można poprawić przez wczesne rozpoznanie czynników ryzyka cukrzycy oraz ich intensywne leczenie [23].

Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej spowodowane jest częstszym występowaniem uznanych czynników ryzyka, takich jak otyłość czy nadciśnienie tętnicze. Jednakże głównymi czynnikami patogenetycznymi odpowiedzialnymi za gorsze rokowanie w tej grupie chorych są hiperglikemia, hiperinsulinemia, insulinooporność, dyslipidemia, przewlekły proces zapalny oraz stan prozakrzepowy [38].

Wykazano, że istnieje liniowa zależność pomiędzy poziomem glukozy przy przyjęciu a rokowaniem u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, tzn. wraz ze wzrostem poziomu glikemii rośnie ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [38].

Choroba naczyniowa mózgu to najczęstsza odległa przyczyna zachorowań i zgonów w grupie chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2. Chorzy z udarem i cukrzycą lub hiperglikemią w ostrej fazie incydentu mózgowego cechują się większą śmiertelnością, gorszym rokowaniem neurologicznym i większym stopniem inwalidztwa. Hiperglikemia stwierdzana w ostrym okresie udaru wiąże się z ryzykiem większego ogniska niedokrwienego i jego ukrwotoczenia [17, 57].

W wypadku współistnienia cukrzycy i niewydolności serca rokowanie jest bardzo niepomyślne. Cukrzyca jest też ważnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych z dysfunkcją lewej komory na podłożu choroby niedokrwiennej [17].

Wczesna diagnoza choroby i jej odpowiednie monitorowanie jest niezbędne do zapewnienia dobrej jakości życia chorym na cukrzycę. Im dłużej chory żyje z niezdiagnozowaną

i nieleczoną cukrzycą, tym prawdopodobnie gorsze będą wyniki podjętego później leczenia [44].

### 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Nowoczesne leczenie cukrzycy wymaga przede wszystkim kompetencji dotyczących leczenia, monitorowania jego skuteczności oraz prowadzenia edukacji chorych w zakresie uzyskania odpowiedniej wiedzy i motywacji do realizacji zaleceń [57].

Zadania opieki specjalistycznej dot. monitorowania dorosłych chorych na cukrzycę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Zalecenia dotyczące monitorowania dorosłych chorych na cukrzycę**

Zalecenia dotyczące monitorowania dorosłych chorych na cukrzycę	
Parametr	Uwagi
Edukacja dietetyczna i terapeutyczna	Na każdej wizycie
HbA <sub>1c</sub>	Raz w roku, częściej w przypadku wątpliwości utrzymania normoglikemii lub konieczności weryfikacji skuteczności leczenia po jego modyfikacji
Cholesterol całkowity, HDL, LDL*, triglicerydy w surowicy krwi	Raz w roku, częściej w przypadku obecności dyslipidemii
Albuminuria	Raz w roku u chorych nieleczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora typu 1 angiotensyny II
Badanie ogólne moczu z osadem	Raz w roku
Kreatynina w surowicy krwi i wyliczenie eGFR**	Raz w roku (w przypadku cukrzycy typu 1 po 5 latach trwania choroby)
Kreatynina, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> w surowicy krwi	Co pół roku u chorych z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi
Dno oka przy rozszerzonych źrenicach	U chorych na cukrzycę typu 1 po 5 latach; u chorych na cukrzycę typu 2 – od momentu rozpoznania choroby

\*ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteina niskiej gęstości

\*\*ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *PTD 2017* [57]

Ponadto, monitorowanie choroby powinno polegać na stałej ocenie stanu psychicznego chorego i sposobu stosowania się do zaleceń lekarskich, a także kontroli powikłań cukrzycy (kontrola stanu ogólnego chorych, stanu skóry, objawów wskazujących na rozwój powikłań) [57].

## Rozpoznawanie i kontrola leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii

Pomiar ciśnienia tętniczego powinien odbywać się podczas każdej wizyty. Lipidogram należy wykonać raz w ciągu roku lub częściej w razie monitorowania leczenia zaburzeń lipidowych [15].

## Monitorowanie glikemii

Bieżące monitorowanie i retrospektywna ocena glikemii są integralną częścią poprawnego leczenia cukrzycy. Właściwe prowadzenie samokontroli glikemii wymaga systematycznej edukacji chorego w tym zakresie, ze szczególnym uwzględnieniem kontroli umiejętności posługiwania się glukometrem oraz interpretacji wyników samokontroli, czyli wykorzystywania ich do codziennej modyfikacji diety, wysiłku fizycznego i dawki stosowanych leków. Drugim niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie HbA<sub>1c</sub> [57].

### Samokontrola glikemii

Samokontrola glikemii jest zalecana, by osiągnąć cele terapeutyczne u chorych leczonych pojedynczymi wstrzyknięciami insuliny, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, dietą i dozowanym wysiłkiem fizycznym [57].

W celu prawidłowego prowadzenia samokontroli glikemii chorego należy przeszkolić w zakresie obsługi glukometru, interpretacji wyników i dalszego postępowania. Kontrola dokładności pomiarów glukometrów wraz z oceną poprawności posługiwania się nimi powinna być przeprowadzana w przypadku podejrzenia nieprawidłowości oraz przynajmniej raz w roku, w placówce, w której chory jest leczony ambulatoryjnie [57].

W poniższej tabeli przedstawiono zalecaną częstość samokontroli glikemii.

**Tabela 5.**  
**Zalecana częstość samokontroli glikemii**

Zalecana częstość samokontroli glikemii	
Sposób leczenia cukrzycy	Częstość pomiarów glikemii przy prowadzeniu samokontroli
Wielokrotne (tj. co najmniej 3 x dziennie) wstrzyknięcia insuliny Intensywna funkcjonalna insulinoterapia, niezależnie od typu cukrzycy	Wielokrotne (tj. co najmniej 4 x dziennie) pomiary w ciągu doby według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb chorego

Zalecana częstość samokontroli glikemii	
Chorzy leczeni wyłącznie dietą	Raz w miesiącu skrócony profil glikemii (na czczo i 2 godz. po głównych posiłkach) oraz raz w tygodniu o różnych porach dnia
Chorzy stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP-1	Raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach), codziennie 1 badanie o różnych porach dnia
Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni stałymi dawkami insuliny	Codziennie 1-2 pomiary glikemii, dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii
Wszyscy chorzy	Pomiary doraźne w sytuacji wystąpienia złego samopoczucia, nagłego pogorszenia stanu zdrowia itp.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *PTD 2017* [57]

### Hemoglobina glikowana

Wartość 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 [57].

Oznaczenia HbA<sub>1c</sub> należy wykonywać raz w roku u chorych ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia. U chorych nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA<sub>1c</sub> co najmniej raz na kwartał. Przy interpretacji wyników oznaczeń HbA<sub>1c</sub> należy uwzględnić czynniki interferujące, takie jak zmiany czasu przeżycia erytrocytów, hemoglobinopatie, chemiczne modyfikacje hemoglobiny, które mogą utrudnić lub uniemożliwić ich wykorzystanie [57].

## 3.6. Aktualne postępowanie medyczne

### 3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 12 dokumentów, opublikowanych przez 7 zagranicznych organizacji oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu DM2.

## Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>3</sup>	Rok wydania	Cel
AACE/ACE	2018 [46]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
ADA	2018 [47]	Leczenie chorych na cukrzycę
RACGP	2018 [58]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
SIGN	2017 [59]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
CDA	2016 <sup>4</sup> [49, 50]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
NICE	2015 <sup>5</sup> [56]	Leczenie dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.
IDF	2012 [52]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.

## Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTD	2017 [57]	Leczenie chorych na cukrzycę.

W terapii DM2 wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, zarówno krajowe, jak i zagraniczne, rekomendują prowadzenie postępowania wieloaspektowego, które na początkowym etapie może obejmować wyłącznie modyfikację stylu życia chorego (leczenie dietetyczne w połączeniu z wysiłkiem fizycznym), a w dalszej kolejności jego stosowanie z dołączeniem leków przeciwcukrzycowych. Zmiana stylu życia zalecana jest na każdym etapie postępowania terapeutycznego.

Docelowe poziomy HbA<sub>1c</sub> wynoszą w większości wytycznych 6,5-7% (48-53 mmol/mol). Ewentualne obniżenie/zwiększenie tych wartości jest rekomendowane u wybranych chorych, m.in. w zależności od ich wieku, współistniejących chorób i ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

<sup>3</sup> AACE/ACE, ang. *American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology* – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych / Amerykańska Akademia Endokrynologów; RACGP, ang. *Royal Australian College of General Practitioners* – Australijskie Kolegium Lekarzy Ogólnych; SIGN, ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych; CDA, ang. *Canadian Diabetes Association* – Kanadyjskie Stowarzyszenie Diabetologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

<sup>4</sup> uwzględniono także starsze wersje z 2013 r. [48] i 2015 r. [51]

<sup>5</sup> uwzględniono także wytyczne z 2014 [53] i 2016 r. [54]

Terapia cukrzycy typu 2. jest oparta na wieloetapowym algorytmie postępowania. Na każdym etapie leczenia stosowaną terapię należy okresowo oceniać i modyfikować w zależności od potrzeb, w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> w określonym czasie (zwykle w ciągu 3-6 mies.).

### **Etap I**

- ⊕ monoterapia MET (należy do biguanidów) – wskazana jako lek I wyboru we wszystkich wytycznych;
- ⊕ u pozostałych chorych, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MET można zastosować inne leki doustne:
  - ⊕ SU, np. glimepiryd, gliklazyd, glipizyd;
  - ⊕ inhibitory DPP-4 (inaczej gliptyny), np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna;
  - ⊕ **inhibitory SGLT-2** (inaczej gliflozyny), np. kanagliflozyna, empagliflozyna;
  - ⊕ agoniści PPAR-γ, tj. pioglitazon (inaczej tiazolidynodiony (TZD) (glitazony));
  - ⊕ agoniści receptora GLP-1, np. eksenatyd, liraglutyd (wskazywane w wytycznych AACE/ACE 2018, ADA 2018 oraz SIGN 2017);
  - ⊕ inhibitory α-glukozydazy, np. akarboza (wskazywane w wytycznych AACE/ACE 2018, RACGP 2018 oraz IDF 2012);
  - ⊕ glinidy, np. nateglinid (wskazywane w wytycznych AACE/ACE 2018);
  - ⊕ kolesewelam lub bromokryptyna o szybkim uwalnianiu (AACE/ACE 2018);

Polskie wytyczne podkreślają, iż **inhibitory SGLT-2** preferowane są u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, natomiast wytyczne AACE/ACE 2018 i SIGN 2017 wskazują, iż **kanagliflozyna** redukuje ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych.

Niektóre wytyczne zalecają u wybranych chorych już w I etapie terapię z zastosowaniem insuliny bazowej i/lub MET lub MET i innych leków spośród wyżej wymienionych (np. wytyczne AACE/ACE 2018, ADA 2018, RACGP 2018, CDA 2016).

### **Etap II**

Wszystkie wytyczne wskazują, że w przypadku, gdy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, należy dodać kolejny lek doustny (w tym **inhibitor**

---

**SGLT-2**), agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową. U wybranych chorych stosuje się także terapię trójlekową, co zalecają wytyczne polskie oraz ADA 2018.

### **Etap III**

Polskie wytyczne zalecają terapię insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach. Rekomendowana jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH (ang. *Neutral Protamin Hagedorn* – insulina izofanowa), analog długodziałający); różne modele) z ewentualną kontynuacją MET (lub innych leków przeciwcukrzycowych), zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Ponadto, wytyczne zagraniczne wskazują, że w III etapie leczenia należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (lub innego leku, w tym **inhibitora SGLT-2**) i 2 innych leków z wcześniejszych etapów leczenia lub insulinoterapii.

### **Etap IV**

Wytyczne zalecają insulinoterapię złożoną z ewentualną kontynuacją MET (lub innych leków przeciwcukrzycowych), zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem MET nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, wskazane jest stosowanie w modelu terapeutycznym leku inkretynowego (agonista receptora GLP-1 lub gliptyna), **inhibitora SGLT-2** lub agonisty PPAR- $\gamma$ .

W swoim raporcie Najwyższa Izba Kontroli (NIK) zauważa, że Minister Zdrowia nie wprowadził (do czasu zakończenia kontroli) na listy leków refundowanych ani jednego leku z grupy leków inkretynowych i grupy flozyn (spośród 10 które uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). W efekcie polscy pacjenci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2. W ocenie NIK, refundacja niektórych z tych leków mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. Leki z tych grup są refundowane, w różnym stopniu, w krajach Unii Europejskiej [31].

Szczegółowy opis wytycznych zawiera poniższa tabela.

---



Tabela 6.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2. oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
<b>Zalecenia ogólne</b>		
PTD 2017	<p><u>Cele ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ HbA<sub>1c</sub> ≤7% (53 mmol/mol) [A];</li> </ul> <p><u>Cele indywidualne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (48 mmol/mol) – w przypadku krótkotrwałej DM2, u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby;</li> <li>⊛ HbA<sub>1c</sub> ≤8,0% (64 mmol/mol) – w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi;</li> <li>⊛ jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku &gt;65. r.ż. przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA<sub>1c</sub> ≤7%.</li> </ul> <p>Farmakologiczne obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu DM2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).</p> <p>Obniżanie hiperglikemii odbywa się poprzez korektę obu mechanizmów patogenetycznych DM2, czyli insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny. Leczenie DM2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego chorego wartość HbA<sub>1c</sub>, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu.</p> <p>Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy także kierować się ich wpływem na parametry pozaglikemiczne (z wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.), przestrzegając zasady indywidualizacji leczenia.</p>	n/d (nie dotyczy)
AACE/ACE 2018	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% – chorzy bez poważnych chorób współtowarzyszących i z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii;</li> <li>⊛ HbA<sub>1c</sub> &gt;6,5% – chorzy z poważnymi chorobami współtowarzyszącymi i z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.</li> </ul> <p>Docelowe poziomy HbA<sub>1c</sub> powinny być ustalane indywidualnie dla chorych, w zależności od ich wieku, oczekiwanej długości życia, chorób współistniejących, czasu trwania DM2, ryzyka hipoglikemii oraz zdarzeń związanych z jej wystąpieniem, motywacji chorego, a także stosowania się do terapii.</p> <p>Modyfikacja stylu życia ma kluczowe znaczenie w terapii DM2, powinna być zaimplementowana na każdym etapie leczenia i nie powinna wpływać na opóźnienie wdrożenia leczenia farmakologicznego.</p> <p>Leczenie powinno także obejmować redukcję masy ciała.</p>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
	<p>Dobór terapii powinien być zindywidualizowany i uwzględniać cechy istotne dla chorego i charakterystykę leków. Jeśli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> nie jest osiągnięty w ciągu ≤3 mies., należy rozważyć zmianę terapii.</p>	
ADA 2018	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (53 mmol/mol) – większość dorosłych niebędących w ciąży [A];</li> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5% (48 mmol/mol) – wybrani chorzy (krótki czas trwania choroby, DM2 leczona tylko za pomocą modyfikacji stylu życia i monoterapią MET, długi spodziewany czas życia, brak istotnych schorzeń sercowo-naczyniowych), u których nie występuje ryzyko hipoglikemii czy inne zagrożenia [C];</li> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> &lt;8% (64 mmol/mol) – chorzy ze stwierdzonymi w wywiadzie ciężkimi epizodami hipoglikemii, ograniczoną spodziewaną długością życia, zaawansowanymi powikłaniami mikro- lub makronaczyniowymi, innymi chorobami współtowarzyszącymi lub u chorych z długim czasem trwania choroby, u których nie osiągnięto kontroli glikemii pomimo zastosowania właściwej terapii [B].</li> </ul> <p>Leczenie należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia (należy ją kontynuować na każdym etapie terapii), redukcji masy ciała oraz edukacji w zakresie cukrzycy.</p> <p>Jeśli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> nie jest osiągnięty w ciągu ok. 3 mies., należy rozważyć zmianę terapii.</p>	
RACGP 2018	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> ≤7% (53 mmol/mol), zakres 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol) – większość chorych [A].</li> </ul> <p>Cele leczenia powinny być zindywidualizowane, terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia, a następnie farmakoterapii dobranej na podstawie indywidualnych potrzeb chorego, istniejących przeciwwskazań i możliwych działań niepożądanych związanych z danym leczeniem [A].</p> <p>Podczas terapii należy brać pod uwagę możliwy niebezpieczny efekt optymalizacji stężenia glukozy we krwi [A].</p> <p>Jeśli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> nie jest osiągnięty w ciągu 3-6 mies., należy rozważyć zmianę terapii.</p>	
SIGN 2017	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> 7% (53 mmol/mol);</li> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> 6,5% (48 mmol/mol) – w momencie diagnozy.</li> </ul> <p>Należy indywidualnie określać docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> [R].</p> <p>Terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i kontynuować ją na każdym etapie terapii.</p> <p>Jeśli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> nie jest osiągnięty w ciągu 3-6 mies., należy rozważyć zmianę terapii.</p>	
CDA 2016	<p><u>Cele leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> ≤7% (53 mmol/mol) – większość chorych na DM2 w celu redukcji ryzyka zdarzeń mikronaczyniowych [A; 1A] oraz – jeśli leczenie wdrożono wcześniej – w celu redukcji ryzyka zdarzeń małonaczyniowych [B; 3];</li> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% – u niektórych chorych na DM2 w celu obniżenia przyszłego ryzyka nefropatii [A; 1] i retinopatii [A; 1], przy czym należy zbilansować ryzyko hipoglikemii [A; 1];</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
	<p>⊕ HbA<sub>1c</sub> 7,1-8,5% – niektórzy chorzy z cukrzycą spełniający jeden z warunków: krótka oczekiwana długość życia, duży stopień niesamodzielności, rozległa choroba wieńcowa o wysokim ryzyku niedokrwienia, liczne schorzenia współistniejące, ciężkie epizody hipoglikemii stwierdzone w wywiadzie, nieświadomość hipoglikemii, cukrzyca długotrwała, w przypadku której trudno osiągnąć wartość HbA<sub>1c</sub> ≤7% pomimo złożonej terapii hipoglikemizującej, w tym leczenia insuliną bazową + insuliną w bolusie [D, konsensus].</p> <p>Docelowe poziomy HbA<sub>1c</sub> powinny być zindywidualizowane u chorych w zależności od wieku, czasu trwania DM2, ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii, obecności lub braku chorób sercowo-naczyniowych i oczekiwanej długości życia [D, konsensus].</p> <p>Terapię farmakologiczną należy rozpocząć, gdy modyfikacja stylu życia (należy ją kontynuować na każdym etapie leczenia) nie przyczynia się do osiągnięcia docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> w ciągu 2-3 mies.</p> <p>Stosowaną terapię należy okresowo oceniać i modyfikować w zależności od potrzeb, w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> w ciągu 3-6 mies.</p> <p>Terapia powinna być dopasowana do charakterystyki chorego (stopnia hiperglikemii, ryzyka hipoglikemii, nadwagi/otyłości, choroby sercowo-naczyniowej lub wielu czynników ryzyka, chorób współistniejących, preferencji chorego, dostępu do terapii) [D; konsensus].</p>	
NICE 2015	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> 6,5% (48 mmol/mol), w przypadku postępowania niefarmakologicznego oraz monoterapii niezwiązanej z hipoglikemią,</li> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> 7,0% (53 mmol/mol) w przypadku chorych poddanych terapii związanej ze znacznym ryzykiem hipoglikemii;</li> <li>⊕ u wybranych chorych docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> może być inny niż powyższe.</li> </ul> <p>U chorych na DM2 leczenie należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia (należy ją kontynuować na każdym etapie leczenia) i zmiany diety.</p> <p>Cele leczenia i farmakoterapia powinny być zindywidualizowane (m.in. w oparciu o skuteczność, bezpieczeństwo i koszty terapii oraz preferencje i potrzeby chorego).</p>	
IDF 2012	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% (&lt;53 mmol/mol) – minimalizacja ryzyka wystąpienia powikłań;</li> <li>⊕ osiągnięcie niższego docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> można rozważyć u chorych, u których można go łatwo i bezpiecznie osiągnąć;</li> <li>⊕ osiągnięcie wyższego docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> można rozważyć u chorych z współistniejącymi schorzeniami lub gdy wcześniejsze próby optymalizacji kontroli były związane z hipoglikemią.</li> </ul> <p>Indywidualny docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> powinien być regularnie oceniany pod względem korzyści, bezpieczeństwa i tolerancji.</p> <p>Leczenie należy poddać ocenie i zmodyfikować, jeśli poziom HbA<sub>1c</sub> jest dwa razy wyższy od docelowego.</p> <p>Terapię z wykorzystaniem doustnych leków obniżających stężenie glukozy należy rozpocząć gdy kontrola glikemii nie została osiągnięta pomimo modyfikacji stylu życia (należy ją kontynuować na każdym etapie leczenia).</p> <p>Podczas każdorazowego rozpoczęcia lub zwiększenia dawki leków należy monitorować odpowiedź przez 3 miesiące.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
	<p>Podczas wyboru leku należy rozważyć stosunek kosztów i korzyści z danej terapii. Należy rozważyć przerwanie stosowania nieskutecznych terapii.</p>	
<b>Etap I</b>		
PTD 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Monoterapia – MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w DM2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana [A];</li> <li>⊕ modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z MET – aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych MET, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;</li> <li>⊕ <u>w przypadku nietolerancji MET lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>* pochodnych SU lub;</li> <li>* inhibitorów DPP-4 lub <b>SGLT-2</b> – preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń lub;</li> <li>* agonisty PPAR-γ, tj. pioglitazonu – nie należy ich stosować u osób z niewydolnością serca;</li> </ul> </li> <li>⊕ skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.</li> </ul>	<p><b>Metformina</b> <b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Wskazanie: m.in. cukrzyca;</li> <li>⊕ Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul> <p><b>SU (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd)</b> <b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Wskazanie: cukrzyca;</li> <li>⊕ Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>
AAACE/ACE 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <u>U chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &lt;7,5%</u> terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i monoterapii MET lub 1 z następujących leków (wymienione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanego): <ul style="list-style-type: none"> <li>* agoniści receptora GLP-1;</li> <li>* <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>* inhibitory DPP-4;</li> <li>* tiazolidynodiony (zalecana ostrożność);</li> <li>* inhibitory α-glukozydazy;</li> <li>* SU/glinidy (zalecana ostrożność);</li> </ul> </li> <li>⊕ <u>u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥7,5%</u> terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i terapii dwulekowej z zastosowaniem MET (lub innego leku) oraz 1 z następujących leków/insulinoterapii (wymienione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanego): <ul style="list-style-type: none"> <li>* agoniści receptora GLP-1;</li> <li>* <b>inhibitory SGLT-2 (kanagliflozyna</b> redukuje ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych);</li> <li>* inhibitory DPP-4;</li> <li>* tiazolidynodiony (zalecana ostrożność);</li> <li>* insulina bazowa (zalecana ostrożność);</li> <li>* kolesewelam;</li> <li>* bromokryptyna o szybkim uwalnianiu;</li> <li>* inhibitory α-glukozydazy;</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Inhibitory α-glukozydazy (akarboza)</b> <b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Wskazanie: cukrzyca;</li> <li>⊕ Poziom odpłatności: 30%.</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ SU/glinidy (zalecana ostrożność);</li> <li>⊕ <u>u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &gt;9% bezobjawowych</u> terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i terapii dwulekowej lub trójlekowej;</li> <li>⊕ <u>u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &gt;9% z objawami</u> terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i insuliny i/lub innych leków.</li> </ul>	<p><b><u>Insuliny</u></b> obecnie refundowane są analogi insuliny szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (insulina neutralna), insuliny średnio długo działające (ludzka, izofanowa [NPH]), analogi insuliny długo działające (glargine, detemir) i mieszanki insulinowe – szczegółowe warunki refundacji opisano w rozdziale 5.1.</p>
ADA 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Modyfikacja stylu życia i monoterapię MET należy rozpocząć <u>u chorych z HbA<sub>1c</sub> &lt;9%</u>. MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego DM2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana [A]. Długotrwale stosowanie MET może wiązać się z niedoborem witaminy B12, dlatego u chorych leczonych MET należy rozważyć okresowe pomiary tej witaminy, szczególnie u chorych z niedokrwistością lub neuropatią obwodową [B];</li> <li>⊕ <u>u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerującymi MET można zastosować:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>* <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>* agonistę receptora GLP-1;</li> <li>* inhibitory DPP-4;</li> <li>* tiazolidynodiony;</li> <li>* SU;</li> <li>* inhibitorów DPP-4.</li> </ul> </li> <li>⊕ <u>w przypadku HbA<sub>1c</sub> ≥9% (75mmol/mol)</u> należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od terapii dwulekowej [E];</li> <li>⊕ <u>u chorych z nowo rozpoznaną DM2, u których występują objawy choroby lub z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥10% (86 mmol/mol) i/lub stężeniem glukozy we krwi ≥300 mg/dl (16,7 mmol/l)</u> należy rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii (z zastosowaniem dodatkowych leków lub bez) [E].</li> </ul>	<p><b><u>Glinidy</u></b> – leki nierefundowane w Polsce.</p> <p><b><u>Inhibitory DPP-4</u></b> – leki nierefundowane w Polsce.</p> <p><b><u>Inhibitory SGLT-2</u></b> – leki nierefundowane w Polsce.</p>
RACGP 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Modyfikacja stylu życia;</li> <li>⊕ monoterapia MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego DM2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana;</li> <li>⊕ inne opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>* SU;</li> <li>* inhibitory DPP-4;</li> <li>* <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>* insulina;</li> <li>* akarboza;</li> <li>* tiazolidynodiony.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b><u>Agoniści PPAR-γ</u></b> – leki nierefundowane w Polsce.</p> <p><b><u>Agoniści receptora GLP-1</u></b> – leki</p>
SIGN 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Monoterapia MET stanowi terapię I wyboru [R];</li> <li>⊕ w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji MET należy zastosować SU [R] (terapia nimi może być związana z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii [ ]);</li> <li>⊕ u wybranych chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi należy rozważyć terapię <b>inhibitorami SGLT-2</b> (empagliflozyna, <b>kanagliflozyna</b>) lub agonistami receptorów GLP-1 (liraglutyd) [R].</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
CDA 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ U chorych z nowo zdiagnozowaną DM2 można zastosować monoterapię MET w skojarzeniu z modyfikacją stylu życia (zmiana diety i wdrożenie aktywności fizycznej) [D, konsensus];</li> <li>⊕ u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &lt;8,5%, u których po 2-3 miesiącach terapii polegającej na modyfikacji stylu życia nie udało się osiągnąć docelowej kontroli glikemii należy rozpocząć / zintensyfikować podawanie MET [A, 1A];</li> <li>⊕ u chorych z wartością HbA<sub>1c</sub> ≥8,5% oprócz modyfikacji stylu życia należy bezzwłocznie rozpocząć farmakoterapię MET oraz rozważyć zastosowanie terapii dwulekowej lub dodatkowo insuliny [D; konsensus];</li> <li>⊕ u chorych z objawową hiperglikemią i zaburzeniami metabolizmu należy rozpocząć insulinoterapię z podawaniem MET lub bez [D; konsensus];</li> <li>⊕ MET powinna być lekiem I rzutu w monoterapii [A; 1A] dla chorych z nadwagą [D; konsensus w przypadku chorych bez otyłości].</li> </ul>	<p>nierefundowane w Polsce.</p> <p><b>Kolesewelam</b> – lek nierefundowany w Polsce.</p> <p><b>Bromokryptyna o szybkim uwalnianiu</b> – lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu w Polsce.</p> <p><b>Orlistat</b> – lek nierefundowany w Polsce.</p>
NICE 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Modyfikacja stylu życia;</li> <li>⊕ monoterapia MET – należy dostosowywać dawkę w początkowych tygodniach terapii, aby zminimalizować ryzyko przerwania leczenia z powodu nietolerancji żołądkowo-jelitowej lub jeśli istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja na MET; jeśli MET jest przeciwwskazana/nietolerowana należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor DPP-4;</li> <li>• pioglitazon;</li> <li>• SU;</li> <li>• <b>inhibitory SGLT-2</b> (w tym <b>kanagliflozyna</b>) – zamiast inhibitora DPP-4, jeśli leki SU lub pioglitazon nie są wskazane.</li> </ul> </li> </ul>	
IDF 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Modyfikacja stylu życia;</li> <li>⊕ monoterapia MET, za wyjątkiem chorych z niewydolnością nerek lub innymi przeciwwskazaniami. Należy dostosowywać dawkę w początkowych tygodniach terapii, aby zminimalizować ryzyko przerwania leczenia z powodu nietolerancji żołądkowo-jelitowej;</li> <li>⊕ inne opcje terapeutyczne obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SU – w celu osiągnięcia szybkiej odpowiedzi, gdy stężenie glukozy jest wysokie lub;</li> <li>• inhibitory α-glukozydazy – w niektórych populacjach chorych.</li> </ul> </li> </ul> <p>Powyższe leki można również stosować w I linii, gdy nie można zastosować MET. W niektórych przypadkach początkowo można zastosować terapię dwulekową, jeśli uważa się za mało prawdopodobne, aby monoterapia pozwoliła na uzyskanie docelowego stężenia glukozy.</p>	
<b>Etap II</b>		
PTD 2017	<p>Terapia doustna skojarzona – kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową. Decyzji tej nie należy odwlekać na okres dłuższy niż 3-6 miesięcy [A].</p> <p>Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich skuteczność, działania niepożądane, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje chorego [E].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
	<p><u>U chorych z chorobą układu sercowo-naczyniowego</u>, przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, głównie powodujących zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn kardiologicznych. Oprócz MET efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i jednego leku z grupy <b>inhibitorów SGLT-2</b>. W polskich warunkach barierę w ich zastosowaniu może stanowić brak refundacji [A].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do MET: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodnej SU lub;</li> <li>• leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub;</li> <li>• <b>inhibitora SGLT-2</b> lub;</li> <li>• agonisty PPAR-γ;</li> </ul> </li> <li>⊕ opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem MET (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SU lub;</li> <li>• inhibitory α-glukozydazy (akarboza) lub;</li> <li>• inhibitory DPP-4 lub;</li> <li>• agoniści receptora GLP-1 lub;</li> <li>• <b>inhibitory SGLT-2</b> lub;</li> <li>• agonista PPAR-γ;</li> </ul> </li> <li>⊕ możliwe jest także dołączenie do MET insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</li> </ul>	
<p>AACE/ACE 2018</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <u>U chorych z początkowym poziomem HbA<sub>1c</sub> &lt;7,5%</u>, po niepowodzeniu monoterapii należy rozpocząć leczenie dwulekowe z zastosowaniem MET (lub innego leku) oraz 1 z następujących leków/insulinoterapii (wymienione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanego): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊕ <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>⊕ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊕ tiazolidynodiony (zalecana ostrożność);</li> <li>⊕ insulina bazowa (zalecana ostrożność);</li> <li>⊕ kolesewelam;</li> <li>⊕ bromokryptyna o szybkim uwalnianiu;</li> <li>⊕ inhibitory α-glukozydazy;</li> <li>⊕ SU / glinidy (zalecana ostrożność);</li> </ul> </li> <li>⊕ <u>u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &gt;9% objawowych/bezobjawowych</u> należy dodać lub zintensyfikować insulinoterapię.</li> </ul>	
<p>ADA 2018</p>	<p>Modyfikacja stylu życia i terapia dwulekowa MET i lekiem doustnym/insuliną bazową.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ należy rozważyć terapię MET oraz:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• SU lub;</li> <li>• tiazolidynodionami lub;</li> <li>• inhibitorami DPP-4 lub;</li> <li>• agonistami receptora GLP-1 lub;</li> <li>• <b>inhibitorami SGLT-2</b> lub;</li> <li>• insuliną bazową;</li> </ul> </li> <li>⊕ <u>u chorych bez miażdżycy układu sercowo-naczyniowego</u>, jeśli monoterapia lub terapia dwulekowa nie powoduje osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA<sub>1c</sub> przez 3 miesiące, do schematu należy dodać lek przeciwhiperlikemiczny [A];</li> <li>⊕ podczas wyboru terapii należy zastosować podejście skoncentrowane na chorym, biorąc pod uwagę skuteczność terapii, ryzyko hipoglikemii, stwierdzoną w wywiadzie miażdżycę układu sercowo-naczyniowego, wpływ leku na masę ciała, potencjalne działania niepożądane, wpływ na nerki, droga podania, koszt i preferencje chorego [E];</li> <li>⊕ <u>u chorych na DM2 i stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego</u>, leczenie hipoglikemizujące powinno rozpocząć się od modyfikacji stylu życia i MET, a następnie wprowadzenia leku redukującego wystąpienie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (empagliflozyna i liraglutyd), po rozważeniu czynników związanych z działaniem leku i potrzebami chorego [A];</li> <li>⊕ <u>u chorych na DM2 i stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego</u>, po leczeniu za pomocą modyfikacji stylu życia i MET, można rozważyć zastosowanie <b>kanagliflozyny</b> w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, po rozważeniu czynników związanych z działaniem leku i potrzebami chorego [C];</li> <li>⊕ w przypadku chorych, którzy nie osiągają docelowej glikemii, nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia, w tym insulinoterapii [B]</li> <li>⊕ leczenie MET należy kontynuować, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami, w tym insuliną, pod warunkiem, że nie jest przeciwwskazana i jest tolerowana przez chorego [A].</li> </ul>	
<p>RACGP 2018</p>	<p>Oprócz modyfikacji stylu życia należy dodać do MET/innego stosowanego w I etapie leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ pochodnej SU (preferowany w I linii jako dodany do MET);</li> <li>⊕ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊕ <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>⊕ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊕ insulina;</li> <li>⊕ akarboza;</li> <li>⊕ tiazolidynodiony.</li> </ul>	
<p>SIGN 2017</p>	<p>Terapia skojarzona z wykorzystaniem [R]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ pochodnych SU;</li> <li>⊕ pioglitazonu (nie u chorych z chorobami serca);</li> <li>⊕ inhibitorów DPP-4;</li> </ul>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
CDA 2016	<p>⊕ <b>inhibitorów SGLT-2.</b></p> <p>Jeśli docelowe poziomy glikemii nie są osiągnięte, do MET/innych leków należy dodać inne grupy leków przeciwhiperqlikemicznych, w tym insuliny w celu osiągnięcia docelowych wartości HbA<sub>1c</sub> w ciągu 3-6 mies. Wyboru należy dokonać na podstawie charakterystyki chorego i leków [D; konsensus]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ SU/meglitynid;</li> <li>⊕ inhibitory α-glukozydazy (akarboza);</li> <li>⊕ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊕ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊕ insulina (NPH lub glargine/detemir w celu redukcji ryzyka nocnej i objawowej hipoglikemii [A; 1A]);</li> <li>⊕ <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>⊕ tiazolidynodiony;</li> <li>⊕ orlistat.</li> </ul> <p>U dorosłych chorych na DM2 i z kliniczną chorobą sercowo-naczyniową, u których nie są osiągnięte docelowe stężenia glukozy we krwi, należy dodać lek przeciwhiperqlikemiczny z wykazanymi korzyściami w zakresie układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [1; 1A dla empagliflozyny i liraglutynu (dla chorych w wieku ≥50 lat; D; konsensus dla liraglutynu dla chorych w wieku &lt;50 lat)].</p>	
NICE 2015	<p>Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ MET + inhibitor DPP-4;</li> <li>⊕ MET + pioglitazon;</li> <li>⊕ MET + SU;</li> <li>⊕ MET + <b>inhibitor SGLT-2 (kanagliflozyna jest wskazana u chorych z przeciwwskazaniami/nietolerujących pochodnych SU lub u chorych z wysokim ryzykiem hipoglikemii).</b></li> </ul> <p><u>Jeżeli brak możliwości zastosowania MET:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ inhibitor DPP-4 + pioglitazon;</li> <li>⊕ inhibitor DPP-4 + SU;</li> <li>⊕ pioglitazon + SU.</li> </ul>	
IDF 2012	<p>Gdy docelowe stężenia glukozy nie są osiągnięte, oprócz modyfikacji stylu życia i pierwotnej terapii należy dodatkowo zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ SU lub;</li> <li>⊕ MET (jeśli nie została zastosowana w etapie I) lub;</li> <li>⊕ inhibitory α-glukozydazy lub;</li> <li>⊕ inhibitory DPP-4 lub;</li> <li>⊕ tiazolidynodiony.</li> </ul>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
	Szybkodziałający lek pobudzający wydzielanie insuliny jest alternatywą dla pochodnych SU.	
<b>Etap III</b>		
PTD 2017	Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach jest wskazana u wielu chorych na DM2 [B]. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); różne modele) z ewentualną kontynuacją MET, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. Istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych, oprócz MET leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją.	
AACE/ACE 2018	Po niepowodzeniu terapii dwulekowej należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (lub innego leku) i innego leku z 2 etapu leczenia oraz 1 z następujących leków/insulinoterapii (wymienione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanego): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊕ <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>⊕ tiazolidynodiony (zalecana ostrożność);</li> <li>⊕ insulina bazowa (zalecana ostrożność);</li> <li>⊕ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊕ kolesewelam;</li> <li>⊕ bromokryptyna o szybkim uwalnianiu;</li> <li>⊕ inhibitory α-glukozydazy;</li> <li>⊕ SU/glinidy (zalecana ostrożność).</li> </ul>	
ADA 2018	Gdy docelowe stężenia glukozy nie są osiągnięte, oprócz modyfikacji stylu życia, należy rozpocząć insulinoterapię lub dodać trzeci lek doustny.	
RACGP 2018	Oprócz modyfikacji stylu życia należy rozważyć zastosowanie terapii trójlekowej lub dodanie agonisty receptora GLP-1 lub insuliny: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ SU;</li> <li>⊕ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊕ <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>⊕ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊕ insulina;</li> <li>⊕ akarboza;</li> <li>⊕ tiazolidynodiony.</li> </ul>	
SIGN 2017	W terapii trójlekowej można zastosować [R]: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ SU;</li> <li>⊕ pioglitazon (nie u chorych z chorobami serca);</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊕ <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>⊕ agonistów receptora GLP-1 w połączeniu z lekami doustnymi lub insuliną bazową u chorych z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>	
CDA 2016	<p>W terapii trójlekowej można zastosować inny lek z grupy innej niż dotychczas stosowane i/lub dodać/zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku rozpoczynania terapii skojarzonej lekami hipoglikemizującymi i insuliną w bolusie w celu poprawy kontroli glikemii [B; 2] i zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [D; konsensus] rekomenduje się rozważenie zastosowania szybko działających analogów insuliny zamiast insuliny zwykłej.</p>	
NICE 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Terapia trójlekowa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>* MET + inhibitor DPP-4 + SU;</li> <li>* MET + SU + pioglitazon;</li> <li>* MET + pioglitazon/SU + <b>inhibitor SGLT-2</b> (w tym <b>kanagliflozyna</b>);</li> </ul> </li> <li>⊕ insulina bazowa;</li> <li>⊕ jeśli terapia powyższymi lekami nie jest skuteczna, zaleca się u chorych z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz specyficznymi problemami psychologicznymi lub innymi problemami medycznymi związanymi z otyłością lub z BMI <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup>, dla których stosowanie insuliny miałyby istotny wpływ na życie zawodowe lub utrata wagi przyniosłaby korzyść w odniesieniu do innych schorzeń współistniejących z otyłością: MET+ SU + agonista receptora GLP-1.</li> </ul>	
IDF 2012	<p>Gdy docelowe stężenia glukozy nie są osiągnięte, oprócz modyfikacji stylu życia, należy rozpocząć insulinoterapię (z zastosowaniem insuliny bazowej lub mieszanki insulinowej) lub dodać trzeci lek doustny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy lub;</li> <li>⊕ inhibitor DPP-4 lub;</li> <li>⊕ tiazolidynodion.</li> </ul> <p>Inną opcją jest dodanie agonisty receptora GLP-1.</p>	
<b>Etap IV</b>		
PTD 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją MET, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze (istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych leków przeciwcukrzycowych (oprócz MET), zgodnie z ich rejestracją).</li> <li>⊕ W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem MET nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, wskazane jest stosowanie w modelu terapeutycznym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>* leku inkretynowego lub;</li> <li>* <b>inhibitora SGLT-2</b> lub;</li> <li>* agonisty PPAR-<math>\gamma</math>.</li> </ul> </li> </ul>	
AAACE/ACE 2018	<p>Po niepowodzeniu terapii trójlekowej należy rozpocząć dodanie lub zintensyfikowanie insulinoterapii.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [33]
ADA 2018	Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona, oparta o algorytm wielokrotnych wstrzyknięć, w skojarzeniu z MET lub bez czy też z agonistami receptora GLP-1.	
RACGP 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ W przypadku chorych poddanych uprzednio terapii trójlekowej należy rozważyć zamianę ≥1 leku doustnego na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub na inny lek doustny;</li> <li>⊕ w przypadku chorych poddanych uprzednio terapii za pomocą agonisty receptora GLP-1 należy rozważyć dodanie lub zamianę terapii na insulinę bazową/mieszankę insuliny;</li> <li>⊕ w przypadku chorych poddanych uprzednio insulinoterapii należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1 lub zastosowanie schematu insulina bazowa i w bolusie lub insuliny bazowej w połączeniu z insuliną okołopoślukową.</li> </ul>	
SIGN 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ podczas insulinoterapii wskazana jest kontynuacja terapii MET [R];</li> <li>⊕ rozpoczęcie insulinoterapii powinno polegać na wstrzyknięciach insuliny NPH, można rozważyć także stosowanie insuliny krótko działającej, insuliny ludzkiej w celu intensyfikacji terapii [R].</li> </ul>	
CDA 2016	Insulinoterapia/dodanie innego leku z dotychczas niestosowanych.	
NICE 2015	<p>Insulinoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ można kontynuować stosowanie MET u chorych bez przeciwwskazań lub nietolerancji;</li> <li>⊕ insulinoterapia powinna być rozpoczynana od ludzkiej insuliny NPH, stosowanej w jednym lub dwóch wstrzyknięciach w ciągu doby;</li> <li>⊕ można rozważyć także jednoczesne stosowanie insuliny NPH oraz insuliny krótko działającej, jako preparaty oddzielne lub mieszanki (dwufazowe) insuliny ludzkiej (zwłaszcza przy wartościach HbA<sub>1c</sub> ≥9%);</li> <li>⊕ u części chorych zamiast insuliny NPH można zastosować insulinę glargine lub detemir;</li> <li>⊕ opcję terapeutyczną stanowi również terapia <b>inhibitorem SGLT-2</b> (w tym <b>kanagliflozyna</b>) w połączeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich.</li> </ul>	
IDF 2012	<p>Gdy docelowe stężenia glukozy nie są osiągnięte, oprócz modyfikacji stylu życia, należy zintensyfikować insulinoterapię.</p> <p>Rekomenduje się rozpoczęcie terapii od wstrzyknięć insuliny bazowej (insulina NPH, glargine, detemir) raz dziennie lub wstrzyknięć mieszanek insuliny raz lub dwa razy dziennie.</p> <p>Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy i zmianę dawki w celu utrzymania stężeń docelowych jej kontroli lub rozważenie zmiany na insulinoterapię intensywną (wstrzyknięcia insuliny bazowej + dodatkowe dawki okołopoślukowe).</p>	

**PTD 2017, ADA 2018**

Poziom dowodów

A – 1. Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: a) dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej; b) dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; 2. Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez *Centre for Evidence-Based*

*Medicine* uniwersytetu w Oksfordzie; 3. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: a) dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej; b) dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

B – 1. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: a) dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; b) dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; 2. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego

C – 1. Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: a) dowody z randomizowanych prób klinicznych z  $\geq 1$  poważnym lub  $\geq 3$  mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki; b) dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędu (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną); c) dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków; 2. Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem

E – stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

#### **RACGP 2018**

##### Siła rekomendacji

A – rekomendacja oparta na podstawie wiarygodnych dowodów

#### **SIGN 2017**

##### Siła rekomendacji

R – w przypadku "silnych" zaleceń dotyczących interwencji, które "należy" stosować, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że dla ogromnej większości ludzi interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej korzyści niż szkód. W przypadku "silnych" zaleceń dotyczących interwencji, które "nie powinny" być stosowane, grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że interwencja (lub interwencje) dla ogromnej większości osób przyniesie więcej szkód niż korzyści. W przypadku "warunkowych" zaleceń dotyczących interwencji, które należy "rozważyć", grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości chorych. Wybór interwencji jest więc bardziej prawdopodobny i zależy od wartości i preferencji danej osoby, dlatego pracownik służby zdrowia powinien poświęcić więcej czasu na omówienie opcji z chorym.

– zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniach klinicznych grupy opracowującej wytyczne

#### **CDA 2016**

##### Siła rekomendacji

1 – a) niezależna interpretacja wyników testu (bez znajomości wyniku testu diagnostycznego lub złotego standardu); b) niezależna interpretacja standardu diagnostycznego (bez znajomości wyniku testu); c) wybór osób, u których możliwe jest (ale nie potwierdzone) występowanie schorzenia; d) powtarzalny opis zarówno testu, jak i standardu diagnostycznego; e) co najmniej 50 osób z chorobą i 50 osób bez choroby

1A – przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (kompleksowe przeszukanie dowodów; autorzy unikali stronniczości w wyborze publikacji do włączenia; autorzy oceniali każdy artykuł pod względem jakości; przedstawia jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami) lub odpowiednio zaprojektowane randomizowane badania kliniczne z wystarczającą mocą, aby odpowiedzieć na pytanie zadane przez badaczy (chorzy zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych; badanie ukończyło co najmniej 80% badanych; chorzy i badacze (ew. osoby oceniające wyniki) byli zaślepieni; chorzy byli analizowani w odniesieniu do grup terapeutycznych, do których zostali przydzieleni; wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć analizowany punkt końcowy

2 – randomizowane badanie kliniczne lub przegląd systematyczny niespełniający kryteriów siły rekomendacji poziomu 1.

3 – nierandomizowane badanie kliniczne lub badanie kohortowe; przegląd systematyczny lub metaanaliza badań z poziomu 3.

---

konsensus

Poziom dowodów

A – najlepsze dowody z poziomu 1.

B – najlepsze dowody z poziomu 2.

D – najlepsze dowody z poziomu 4 lub konsensus

## 3.6.2. Rekomendacje finansowe

### 3.6.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>6</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Łącznie odnaleziono 40 dokumentów<sup>7</sup>.

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Jardiance® (empagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [82]
Trulicity® (dulaglutyd)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017a [83]
Victoza® (liraglutyd)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017b [84]
Vipidia® (alogliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017c [85]
Abasaglar® (insulina glargine)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [67]
Tresiba® Penfill® (insulina degludec)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016a [68]
Forxiga® (dapagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [69]
Komboglyze® (saksagliptyna + metforminy chlorowodorek)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015a [70]
Bydureon® (eksenatyd)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [71]
Invokana® (kanagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014a [72]
Janumet® (sitagliptyna/metformina)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014b [73]
Januvia® (sitagliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014c [74]
Lantus® (insulina glargine)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014d [75]
Levemir® (insulina detemir)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014e [76]
Onglyza® (saksagliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014f [64]
Ristaben® (sitagliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014g [77]
Ristfor® (sitagliptyna/metformina)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014h [78]
Trajenta® (linagliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014i [79]
Eucreas® (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [81]
Forxiga® (depagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013a [80]
Galvus® (wildagliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013b [65]

<sup>6</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

<sup>7</sup>nie uwzględniano rekomendacji odnoszących się do leczenia powikłań cukrzycy i jej monitorowania lub diagnostyki

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Lantus® (insulinum glargine)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013c [66]
Levemir® (insulinum detemirum)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013d [62]
Victoza® (liraglutyd)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013e [63]
Trajenta® (linagliptyna)	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2012 [94]
Byetta® (eksenatyd)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010 [96]
Eucreas® (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010a [95]
Galvus® (wildagliptyna)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010b [92]
Januvia® (sitagliptyna)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010c [99]
Lantus® (insulina glargine)	Opinia Rady Konsultacyjnej	2010a [61]
Levemir® (insulina detemir)	Opinia Rady Konsultacyjnej	2010b [60]
Onglyza® (saksagliptyna)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010d [98]
Victoza® (liraglutyd)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010e [97]
Xelevia® (sitagliptina)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2010f [91]
Byetta® (eksenatyd)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2009 [87]
Januvia® (sitagliptyna)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2009a [88]
Apidra® (insulina glulizynowa)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2008 [86]
Avandia® (rosiglitazon)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2008a [100] <sup>8</sup>
Lantus® (insulina glargine)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2008b [90]
Levemir® (insulina detemir)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2008c [89]

W latach 2008-2017, AOTMiT wydała rekomendacje, stanowiska i/lub opinie dla następujących leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2:

<sup>8</sup> brak jest dostępu do Stanowiska (link zamieszczony na stronie AOTMiT nie funkcjonuje prawidłowo)

- 
- ⊕ Abasaglar® (insulina glargine) – negatywna/pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2016 roku;
  - ⊕ Apidra® (insulina glulizynowa) – pozytywne warunkowe Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2008 roku,
  - ⊕ Byetta® (eksenatyd) – pozytywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2010 roku i negatywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2009 roku;
  - ⊕ Bydureon® (eksenatyd) – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku;
  - ⊕ Eucreas® (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2013 roku i pozytywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2010 roku;
  - ⊕ Forxiga® (dapagliflozyna) – negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2015 i 2013 roku;
  - ⊕ Galvus® (wildagliptyna) – pozytywna warunkowa rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2013 roku i pozytywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2010 roku;
  - ⊕ Invokana® (kanagliflozyna) – negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku;
  - ⊕ Janumet® (sitagliptyna/metformina) – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku;
  - ⊕ Januvia® (sitagliptyna) – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku, pozytywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2010 roku i negatywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2009 roku;
  - ⊕ Jardiance® (empagliflozyna) – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2017 roku;
  - ⊕ Komboglyze® (saksagliptyna + metforminy chlorowodorek) – negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2015 roku;
  - ⊕ Lantus® (insulina glargine) – negatywna/pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku, pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2013 roku, pozytywna Opinia Rady Konsultacyjnej w 2010 roku i pozytywne warunkowe Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2008 roku;
  - ⊕ Levemir® (insulina detemir) – negatywna/pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku, pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2013 roku, pozytywna Opinia Rady Konsultacyjnej w 2010 roku i pozytywne warunkowe Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2008 roku;
  - ⊕ Onglyza® (saksagliptyna) – pozytywna warunkowa rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku i pozytywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2010 roku;
-



- 
- ⊕ Ristaben® (sitagliptyna) – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku;
  - ⊕ Ristfor® (sitagliptyna/metformina) – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku;
  - ⊕ Trajenta® (linagliptyna) – negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2014 roku i negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT w 2012 roku;
  - ⊕ Tresiba® Penfill (insulina degludec) – negatywna/pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2016 roku;
  - ⊕ Trulicity® (dulaglutyd) – pozytywna warunkowa rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2017 roku;
  - ⊕ Victoza® (liraglutyd) – pozytywna warunkowa rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2017 roku, pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2013 roku i pozytywne warunkowe Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2010 roku;
  - ⊕ Vipidia® (alogliptyna) – pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w 2017 roku;
  - ⊕ Xelevia® (sitagliptyna) – pozytywne Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT w 2010 roku.

Szczegółowy opis rekomendacji, stanowisk i opinii AOTMiT wydanych dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka rekomendacji, stanowisk i opinii finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Jardiance® (empagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2017	Pozytywna	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „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><b>Uzasadnienie:</b> „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 jedyne go dostępnego badania dobrej jakości analizujące skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów stosujących empagliflozynę w połączeniu z terapią standardową w porównaniu z grupą pacjentów leczonych terapią standardową w połączeniu z placebo wskazały, że empagliflozyna wpływała na klinicznie istotne zmniejszenie śmiertelności bez względu na przyczynę oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci przyjmujący empagliflozynę w porównaniu z grupą komparatora istotnie statystycznie rzadziej byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca lub z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego.”</p>
Trulicity® (dulaglutyd)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2017a	Pozytywna warunkowa	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity®, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN: 5909991219161, w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz BMI ≥35 km/m<sup>2</sup>, pod</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do: wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującego 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); konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA<sub>1c</sub> (np. potwierdzona co najmniej w 2 pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutynu.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „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, pod warunkiem uwzględnienia powyższej wskazanych uwag”.</p>
Victoza® (liraglutyd)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2017b	Pozytywna warunkowa	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 3 ml, EAN: 5909990718207, w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę 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>. Refundacja produktu byłaby kontynuowana u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „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, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie”.</p>
Vipidia® (alogliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2017c	Pozytywna	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna), tabletki powlekane, 25 mg oraz 12,5 mg, 28 tabletek powlekanych (EAN: 5903263900771, 5903263900764), w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji przeanalizował stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne”.</p>
Abasaglar® (insulina glargine)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2016	Negatywna/Pozytywna	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml, EAN 5909991201982 we wskazaniu: cukrzyca typu 2, dostępnego w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy poziomie odpłatności 30%, w ramach grupy limitowej 14.3.</p> <p>Prezes AOTMiT rekomenduje dalszą refundację leku we wskazaniach, w których jest obecnie refundowany tj. w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; cukrzyca typu 2 u chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku 2-6 r.ż. oraz cukrzyca o znanej przyczynie”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko i negatywną rekomendację. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine.”</p>
Tresiba Penfill® (insulina degludec)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2016a	Negatywna/Pozytywna	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „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/ 5 fabrycznie wypełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml EAN 5909991107857/ 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 590991107864) we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych. Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz u pacjentów leczonych insuliną</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „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. 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 badanej. 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>Forxiga® (dapagliflozyna)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy na DM2.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884, we wskazaniu leczenia 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 sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia standardową terapią skojarzoną metforminą i pochodną sulfonilomocznika, 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 i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub z insuliną i</li> </ul>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady, uważa, że brak skuteczności leku w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych tj. śmiertelność, powykąłania sercowo-naczyniowe i ograniczona skuteczność w odniesieniu do drugorzędowych punktów nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałaby się refundacja wnioskowanej terapii.”</p>
<p>Komboglyze® (saksagliptyna + metforminy chlorowodorek)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015a</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy na DM2.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze, Saksagliptyna + Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze, Saksagliptyna + Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek 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><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że 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. 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</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Bydureon® (eksenatyd)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Chorzy na DM2.	<p>finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.”</p> <p><b>Rekomendacja:</b> „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 + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji wskazuje na potrzebę zastosowania instrumentu podziału ryzyka, pozwalającego na obniżenie ceny wnioskowanego produktu leczniczego do poziomu kosztów leczenia insulinami. Lek jest finansowany ze środków publicznych w ograniczonej liczbie krajów europejskich, w tym tylko w jednym o zbliżonym do polskiego poziomie zamożności. W porównaniach bezpośrednich eksenatyd wykazuje wyższą skuteczność mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi w stosunku do insuliny detemir (np. w zakresie częstości wystąpienia redukcji stężenia HbA<sub>1c</sub>, średniej redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> oraz masy ciała w porównaniu do wartości wyjściowej) i glargine (szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> oraz masy ciała w odniesieniu do wartości wyjściowych) oraz porównaniu pośrednim z insuliną NPH (w zakresie redukcji masy ciała). W porównaniu bezpośrednim z liraglutylem w dawce 1,8 mg eksenatyd wykazuje istotną statystycznie niższą skuteczność w zakresie wymienionych drugorzędowych punktów końcowych, a w porównaniu pośrednim z liraglutylem w dawce 1,2 mg nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami. Eksenatyd jest wymieniany w rekomendacjach niektórych towarzystw naukowych do stosowania w ściśle określonych populacjach, zbliżonych do wnioskowanej. Stosowanie Bydureonu® w proponowanym wskazaniu jest zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Eksenatyd jest łatwiejszy do stosowania niż insulina, nie wymaga dostosowywania dawki każdej iniekcji, a sposób dawkowania (1x tydz.) zwiększa współpracę pacjenta.”</p>
Invokana® (kanagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014a	Negatywna	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl, EAN 5909991096168 oraz 300 mg, EAN 5909991096168, we wskazaniach leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 u których kanagliflozyna może być stosowana:</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> <li>* 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>;</li> <li>* w trójlekowej terapii doustnej: w 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>.”</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes przechylając się do stanowiska Rady uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Invokana®. Wyniki badań dowodzą co najmniej nie mniejszej skuteczności w porównaniu z komparatorami w odniesieniu do większości ocenianych punktów. Żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>, a tylko w 2 istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Wnioskowany produkt finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich i w żadnym o produkcie krajowym brutto zbliżonym do Polski. Produkt został dopuszczony do obrotu 15 listopada 2013 roku i wiedza na jego temat jest niepełna, stąd finansowanie ze środków publicznych Prezes AOTMiT uważa za przedwczesne.”</p>
<p>Janumet® (sitagliptyna / metformina)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014b</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na DM2.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50 mg/1000 mg, 56 tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</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 sulfonilomocznika 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;</li> <li>* leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika 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>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. Janumet to preparat złożony zawierający sitagliptynę i metforminę. Metformina jest w leczeniu cukrzycy stosowana standardowo i refundowana. Sitagliptyna została pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji przez Prezesa Agencji w lipcu 2014 r. Z uwagi na ograniczenia, przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością. Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet, przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w porównaniu do szacunków eksperta klinicznego, w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.”</p>
<p>Januvia® (sitagliptyna)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014c</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na DM2.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabletek we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✳ 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;</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), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością.</li> </ul> <p>Prezes wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta będą porównywalne do kosztów leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Dostępne wyniki badań potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich zastępczych punktów końcowych nie wykazują</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie w cukrzycy punktów końcowych (...). Przedstawione wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet należy traktować z ostrożnością. Przyjęta populacja wydaje się być niedoszacowana. W ocenie prezesa zasadne jest zaproponowanie mechanizmu podziału ryzyka skutkującego zmniejszeniem kosztów terapii.”
Lantus® (insulina glargine)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014d	Negatywna/Pozytywna	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia 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.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację wnioskowanych interwencji we wskazaniach cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 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 typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu ze schematami leczenia z wykorzystaniem insuliny: insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH), mieszanki insulinowe lub detemir, jednakże były one umiarkowanej jakości. Większość odnalezionych badań nie była zaślepiona, a w części przypadków w metaanalizie zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań. W większości publikacji poprawa względem pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego wpływu na poziom HbA<sub>1c</sub>, nie osiągnęła istotności statystycznej. Brak jest dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii, a wyniki analiz w populacji wnioskowanej wskazują, że bezwzględna różnica w liczbie przypadków ciężkich hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok wynosi &lt;0,1.”</p>
Levemir® (insulina detemir)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014e	Negatywna/Pozytywna	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir, penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir, penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 i podtrzymuje swoją Rekomendację nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. dotyczącą zasadności refundowania wnioskowanej technologii w ramach leczenia cukrzycy typu 2 w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych 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. Odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego, są jednak oceniane jako średniej jakości, szereg z tych badań nie było zaślepionych, pomimo ich randomizacji. Wskazanie refundacyjne zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia zabezpiecza populację pacjentów, u których leczenie insulina okazało się nieskuteczne. Od chwili wydania rekomendacji dotyczącej przedmiotowej technologii we wnioskowanym wskazaniu w lipcu 2013 roku, nie zaistniały żadne nowe okoliczności uzasadniające zmianę tego stanowiska.”</p>
<p>Onglyza® (saksagliptyna)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014f</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Chorzy na DM2.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes rekomenduje objęcie refundacją produktu Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990729357, we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✳️ dwulekowa terapia doustna, w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> <li>✳️ dwulekowa terapia doustna, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</li> <li>✳️ trójlekowa terapia doustna, w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków w połączeniu</li> </ul>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4 grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30% pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.” <b>Uzasadnienie:</b> „Prezes uważa proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający oraz wskazuje na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta będą porównywalne do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.”</p>
<p>Ristaben® (sitagliptyna)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014g</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na DM2.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</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 sulfonilomocznika 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;</li> <li>• leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika 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><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna) w ramach nowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. Sitagliptyna we wnioskowanych wskazaniach była pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji przez Prezesa Agencji w lipcu 2014 r. Z uwagi na ograniczenia, przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością. Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet, przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w porównaniu do</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ristfor® (sitagliptyna / metformina)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014h	Pozytywna	Chorzy na DM2.	<p>szacunków eksperta klinicznego, w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.”</p> <p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</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;35kg/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><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina) w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. Ristfor to preparat złożony zawierający sitagliptynę i metforminę. Metformina jest w leczeniu cukrzycy stosowana standardowo i refundowana. Sitagliptyna została pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji przez Prezesa Agencji w lipcu 2014 r. Z uwagi na ograniczenia, przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością. Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet, przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w porównaniu do szacunków eksperta klinicznego, w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.”</p>
Trajenta® (linagliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014i	Negatywna	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, 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</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> 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. Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.”</p>
<p><b>Eucreas®</b> (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na DM2.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „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 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>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) we wskazaniu leczenie w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie. Wnioskowane wskazania do stosowania leku Eucreas są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, zgodnie z którymi podawane doustnie leki inkretynowe są w cukrzycy 2 typu zalecanym składnikiem terapii doustnej skojarzonej, która może być etapem pośrednim pomiędzy doustną monoterapią a insulinoterapią. Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady uważa, że w związku z szacowanym znacznym wzrostem wydatków płatnika publicznego, związanym z refundacją produktu leczniczego Eucreas, proponowany instrument podziału ryzyka za</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				niewystarczający. Prezes Agencji wskazuje, że w odniesieniu do przedmiotowej technologii poziom odpłatności dla pacjenta powinien wynosić 30% - zasady ustalania poziomu odpłatności dla pacjenta zostały określone zapisami art. 14. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. w sprawie refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).”
Forxiga® (dapagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013a	Negatywna	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 590990975884, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes AOTMiT przechylając się do stanowiska Rady uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu Forxiga 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. Lek Forxiga uzyskał dopuszczenie do obrotu w listopadzie roku ubiegłego, jego kliniczna obecność na rynku jest ograniczona. Odnaleziono tylko jedno wiarygodne badanie kliniczne spełniające warunki włączenia do analizy. Wnioskowana terapia jest jednak znacznie bardziej kosztowna niż terapia komparatywna stosowana w aktualnej praktyce klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany.”</p>
Galvus® (wildagliptyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013b	Pozytywna warunkowa	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „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> <ul style="list-style-type: none"> <li>* w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana (<math>HbA_{1c} &gt;7,0</math>), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji lub;</li> <li>* w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana (<math>HbA_{1c} &gt;7,0</math>), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki pochodnych sulfonilomocznika w</li> </ul>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie metforminy jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;</p> <p>* w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi (przez co najmniej 3 miesiące) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (HbA<sub>1c</sub> &gt;7,0),<sup>9</sup> pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe (wysokiej jakości badanie kliniczne <i>superiority</i>) wskazuje, że wildagliptyna jako terapia dodana do leczenia glimepirydem i metforminą w porównaniu z placebo dodanego do leczenia glimepirydem i metforminą skutecznie obniża poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Skuteczność jak powyżej została dowiedziona również dla zastosowania schematu z wyłączeniem metforminy. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem wildagliptyny jest akceptowalny. Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady Przejrzystości i uważa, że kontynuowanie terapii powyżej 6 miesięcy jest zasadne jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną na leczenie (zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy)”</p>
Lantus® (insulina glargine)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013c	Pozytywna	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni</p>

<sup>9</sup> z powodu braku dostępu do niezaczernionej wersji Rekomendacji, wskazanie refundacyjne dla leku Galvus® przedstawiono na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości z 2013 r. [93]

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>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.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowisk Rady Przejrzystości, uważa, że długodziałające analogi insuliny, do których należy wnioskowany produkt leczniczy, utrzymują stałe stężenie w surowicy przez 20-24 godzin i odtwarzają podstawowe stężenie insuliny, istotnie przyczyniając się do zmniejszenia ryzyka hipoglikemii i poprawy komfortu życia. W związku z powyższym Lantus powinien być finansowany ze środków publicznych dla chorych we wnioskowanych wskazaniach. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA<sub>1c</sub> &gt; 8%), jej zamiana na podawanie insuliny glargine prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia.”</p>
Levemir® (insulina detemir)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013d	Pozytywna	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „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.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji podziela stanowisko Rady Przejrzystości, że co najmniej jeden epizod ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowany w tym czasie powinien być udokumentowany i rozumiany, jako epizod ciężkiej hipoglikemii wynikającej z niewystarczającej kontroli glikemii insuliną NPH. Powyższe powinno dotyczyć wszystkich insulin analogowych długodziałających. Prezes Agencji uważa ponadto, że refundowanie produktu leczniczego Levemir we wnioskowanej populacji powinno odbywać się z dla pacjenta w ramach istniejącej grupy limitowej: W ocenie Prezesa Agencji proponowany instrument podziału ryzyka nie jest wystarczający.”</p>
Victoza® (liraglutyd)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013e	Pozytywna	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu dorosli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, w ramach odrębnej grupy limitowej.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes przechylając się do stanowiska uważa że oceniany produkt stanowi uzupełnienie dla leków hipoglikemicznych i jest stosowany w III linii terapii u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leków pierwszorutowych. (...) Z uwagi na inny mechanizm działania niż długodziałające analogi insuliny lek powinien być finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.”</p>
Trajenta® (linagliptyna)	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT 2012	Negatywne	Chorzy na DM2.	<p><b>Stanowisko:</b> „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”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.”</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4)”. ”</p>
Byetta® (eksenatyd)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2010	Pozytywne	Chorzy na DM2.	<p><b>Stanowisko:</b> „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Eksenatyd jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków działających na mechanizm uwalniania insuliny przez białko GIP. Eksenatyd wykazuje lepszą od pochodnych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				sulfonilomocznika skuteczność mierzona drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA <sub>1c</sub> i poziomem glikemii w surowicy krwi. W świetle nowych danych na temat bezpieczeństwa, zawartych w analizie dostarczonej przez wnioskodawcę, w których nie potwierdzono istotnego związku pomiędzy stosowaniem eksenatydu a występowaniem ostrego krwotocznego zapalenia trzustki, Rada Konsultacyjna rekomenduje wpisanie preparatu eksenatyd (Byetta®) na listę leków refundowanych. Dla osiągnięcia kontroli nad przepisywaniem tak drogiego preparatu, RK rekomenduje zastosowanie 50% odpłatności.”
Eucreas® (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2010a	Pozytywne	Chorzy na DM2.	<b>Stanowisko:</b> „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 wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.” <b>Uzasadnienie:</b> „Eucreas® jest preparatem złożonym, zawierającym wildagliptynę oraz metforminę w dawkach stosowanych standardowo w praktyce klinicznej, ale tańszym od obu składników podawanych oddzielnie. Wobec tego, oraz w świetle poprzedniej decyzji dotyczącej wildagliptyny, w postaci produktu leczniczego Galvus®, Rada uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Eucreas® jako świadczenia gwarantowanego, na tych samych warunkach jak Galvus®.”
Galvus® (wildagliptyna)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2010b	Pozytywne	Chorzy na DM2.	<b>Stanowisko:</b> „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.” <b>Uzasadnienie:</b> „Wildagliptyna jest produktem leczniczym podawanym doustnie, należącym do nowej grupy leków - inhibitorów peptydazy dipeptydydylowej IV – których działanie powoduje zwiększenie stężenia endogennych inkretyn, przez co poprawia się wrażliwość komórek beta na glukozę. Wildagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą wykazuje niegorszą skuteczność od sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzona drugorzędowymi punktami końcowymi – stężeniem HbA <sub>1c</sub> lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Rada Konsultacyjna rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego wildagliptyna (Galvus®) na liście leków refundowanych z 50% odpłatnością.”

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Januvia® (sitagliptyna)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2010c	Pozytywne	Chorzy na DM2.	<p><b>Stanowisko:</b> „Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Sitagliptyna jest kolejnym lekiem z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) stosowanym w cukrzycy typu 2. Brak jest danych na jej przewagę nad innymi lekami z tej grupy, stąd może być finansowana ze środków publicznych na tych samych zasadach jak pozostałe preparaty z grupy inhibitorów DPP-4.”</p>
Lantus® (insulina glargine)	Opinia Rady Konsultacyjnej 2010a	Pozytywna	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Opinia:</b> „Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska nr 71/19/2008 (...). W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do przedstawiania ponownej analizy bezpieczeństwa za 2 lata”.</p>
Levemir® (insulina detemir)	Opinia Rady Konsultacyjnej 2010b	Pozytywna	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Opinia:</b> „Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska nr 70/19/2008 (...). W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono istotnych danych na ten temat”.</p>
Onglyza® (saksagliptyna)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2010d	Pozytywne	Chorzy na DM2.	<p><b>Stanowisko:</b> „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.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Saksagliptyna należy do grupy leków działających poprzez układy inkretynowe, o udowodnionym efekcie hipoglikemizującym, z których dwa preparaty (eksenatyd i liraglutyd) były uprzednio zakwalifikowane do finansowania z 50% odpłatnością. W odróżnieniu od poprzednio rekomendowanych leków z grupy inkretyn, wnioskowany preparat jest stosowany doustnie.”</p>
Victoza® (liraglutyd)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2010e	Pozytywne warunkowe	Chorzy na DM2.	<p><b>Stanowisko:</b> „Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<b>Uzasadnienie:</b> „Victoza® jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków – inkretyn, wykazujących lepszą od pochodnych sulfonylomocznika skuteczność w terapii cukrzycy, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA <sub>1c</sub> i poziomem glikemii w surowicy krwi. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponuje zastosowanie 50% odpłatności i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkrety – eksenatydu.”
Xelevia® (sitagliptina)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2010f	Pozytywne	Chorzy na DM2.	<b>Stanowisko:</b> „Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.” <b>Uzasadnienie:</b> „Sitagliptyna jest kolejnym lekiem z grupy inhibitorów DPP-4 (dipeptydylopeptydazy 4) stosowanym w cukrzycy typu 2. Brak jest danych wskazujących na jej przewagę nad innymi lekami z tej grupy, stąd może być finansowana ze środków publicznych na tych samych zasadach jak pozostałe preparaty z grupy inhibitorów DPP-4”.
Byetta® (eksenatyd)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2009	Negatywne	Chorzy na DM2.	<b>Stanowisko:</b> „Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.” <b>Uzasadnienie:</b> „Eksenatyd jest nowym lekiem, podawanym w iniekcjach, plasującym się w terapii cukrzycy pomiędzy doustnymi lekami hipoglikemizującymi a insulinami. Eksenatyd wykazuje podobną do insulin skuteczność, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA <sub>1c</sub> i poziomem glikemii w surowicy krwi na czczo, ale krótkotrwałe badania kliniczne, w perspektywie przewlekłego schorzenia, jakim jest cukrzyca, nie pozwalają na wyciągnię wniosków dotyczących twardych punktów końcowych ani bezpieczeństwa pacjentów. Eksenatyd jest technologią zdecydowanie droższą od innych strategii leczenia farmakologicznego cukrzycy.”
Januvia® (sitagliptyna)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2009a	Negatywna	Chorzy na DM2.	<b>Stanowisko:</b> „Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.” <b>Uzasadnienie:</b> „Dostępne wyniki badań sitagliptyny potwierdzają jej efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich punktów końcowych, głównie parametrów biochemicznych w postaci poziomów glikemii i HbA <sub>1c</sub> ,”



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				która nie różni się od efektywności pochodnych sulfonilomocznika. Wyniki te oparte są na relatywnie krótkotrwałej obserwacji, co w przypadku przewlekłego charakteru cukrzycy typu 2 nie umożliwia oceny efektywności pod względem twardych punktów końcowych. Sitagliptyna ma odmienny od pozostałych leków obniżających poziom glukozy mechanizm działania, który jednocześnie może mieć wpływ na układ immunologiczny. Wyniki badań wskazują na podwyższone ryzyko infekcji, reakcji nadwrażliwości oraz zaburzeń autoimmunologicznych u pacjentów leczonych sitagliptyną. Zastosowanie schematów zawierających sitagliptynę spowodowałoby znaczny wzrost kosztów terapii cukrzycy typu 2 przy efektywności klinicznej podobnej do innych leków, obecnie stosowanych. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania sitagliptyny ze środków publicznych.”
Apidra® (insulina glulizynowa)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2008	Pozytywna warunkowa	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <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> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glulizynowej pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów. Natomiast działa ona szybciej i krócej. Istnieje także grupa chorych, u których inne preparaty nie są wystarczająco skuteczne, natomiast działa insulina glulizynowa. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania tej insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.”</p>
Lantus® (insulinum glargine)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2008b	Pozytywna warunkowa	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Stanowisko:</b> „Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glargine (IGlar) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IGlar zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				na skuteczność stosowania IGlir w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych”.
Levemir® (insulina detemir)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2008c	Pozytywna warunkowa	M.in. chorzy na DM2.	<p><b>Stanowisko:</b> „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: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny detemir (IDet) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IDet zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IDet w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.”</p>

### 3.6.2.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>10</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 6 dokumentów dla kanagliflozyny stosowanej w ramach terapii skojarzonej we wnioskowanej populacji.

Lek	Organizacja <sup>11</sup>	Rok wydania
Kanagliflozyna	CADTH	2015 [102]
	HAS	2014 [103]
	NCPE	2014 [105]
	NICE*	2014 [106]**
	SMC	2014 [109]
	PBAC	2013 [108]

\*odnaleziono także rekomendacje AWMSG 2013 [101] oraz LMMG<sup>12</sup> [104], które zostały zastąpione rekomendacją NICE 2014

\*\*27 października 2017 r. rekomendacja NICE 2014 została przeniesiona na specjalną listę (ang. *static guidance list*), co oznacza, że zostanie ona poddana ponownej ocenie, w przypadku zaistnienia dowodów wskazujących na konieczność zmiany obecnie istniejącej rekomendacji [107]

Cztery organizacje wydały pozytywne rekomendacje (HAS 2014, NICE 2014, SMC 2014 oraz PBAC 2013), przy czym dokument HAS 2014 zawierał także negatywną rekomendację dla jednego ze schematów terapeutycznych. CADTH wydał w 2015 pozytywną warunkową rekomendację. Natomiast rekomendacja NCPE z 2014 r. była negatywna.

NICE 2014, SMC 2014 oraz PBAC 2013 wydały pozytywne rekomendacje dla KAN stosowanej u chorych na DM2 w skojarzeniu z MET oraz stosowanej w następujących schematach terapeutycznych:

- ⊕ KAN w skojarzeniu z SU (PBAC 2013);

<sup>10</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

<sup>11</sup> CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; NCPE, ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych

<sup>12</sup> AWMSG, ang. *The All Wales Medicines Strategy Group* – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; LMMG, ang. *Lancashire Medicines Management Group* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia

- ⊕ KAN w skojarzeniu z MET i SU lub MET i TZD lub MET i terapią standardową (NICE 2014, SMC 2014);
- ⊕ KAN w skojarzeniu z insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych / terapii standardowej (NICE 2014, SMC 2014).

Dokument HAS 2014 zawierał pozytywne rekomendacje dla leczenia skojarzonego KAN z MET, MET i SU lub MET i insuliną. W powyższych wskazaniach KAN została umieszczona na liście leków refundowanych (poziom odpłatności 65%) oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia. KAN uzyskała natomiast negatywną rekomendację w następującym schemacie terapeutycznym: terapia skojarzona z SU lub z insuliną. Przyczyną decyzji był fakt, iż dostarczone badania pod względem metodyki charakteryzowały się niską jakością, ponadto wyników z nich pochodzących nie można było odnieść do populacji wnioskowanej.

Z kolei, w 2015 r. CADTH wydał rekomendację pozytywną warunkową dla terapii KAN stosowanej z MET i SU u chorych, u których terapia wyłącznie za pomocą tych dwóch leków nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, i u których nie można zastosować insuliny. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji było obniżenie kosztów terapii KAN, aby nie były one wyższe niż koszty leczenia inhibitorami DPP-4.

NCPE w 2014 r. wydał negatywną rekomendację dla KAN stosowanej m.in. w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Powodem decyzji były proponowane przez wnioskodawcę wysokie koszty leczenia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla kanagliflozyny wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Kanagliflozyna	CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	Chorzy na DM2	<p>Na podstawie przeglądu systematycznego badań RCT dla KAN w skojarzeniu z MET i pochodnych SU, analizy efektywności kosztów oraz informacji uzyskanych od organizacji chorych na DM2, stwierdzono, że KAN jest rekomendowana do stosowania we wnioskowanej populacji w terapii skojarzonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ MET i SU u chorych, u których terapia wyłącznie za pomocą tych 2 leków nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, i u których nie można zastosować insuliny, pod warunkiem, że koszty terapii KAN nie będą wyższe niż koszty leczenia inhibitorami DPP-4.</li> </ul>
	HAS 2014	Pozytywna / Negatywna	Dorośli chorzy na DM2 w wieku ≥18. r.ż.	<p>Produkt leczniczy Invokana® uzyskał pozytywną rekomendację do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ terapii skojarzonej z MET, w przypadku braku tolerancji / przeciwwskazań do stosowania pochodnych SU;</li> <li>✦ terapii skojarzonej z MET i SU;</li> <li>✦ terapii skojarzonej z MET i insuliną.</li> </ul> <p>W powyższych wskazaniach KAN została umieszczona na liście leków refundowanych (poziom odpłatności 65%) oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia.</p> <p>KAN uzyskała negatywną rekomendację w następujący schemacie terapeutycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ terapia skojarzona z SU lub z insuliną – dostarczone badania pod względem metodyki charakteryzują się niską jakością, ponadto wyników z nich pochodzących nie można odnieść do populacji docelowej.</li> </ul>
	NCPE 2014	Negatywna	Chorzy na DM2.	Refundacja produktu leczniczego Invokana® (kanagliflozyna) stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, zgodna z zaproponowanymi kosztami nie jest rekomendowana.
	NICE 2014	Pozytywna	Chorzy na DM2	<p>Po przeanalizowaniu wyników z badań klinicznych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztów, uwzględniając charakter choroby oraz przedstawione korzyści ze stosowania KAN przez osoby reprezentujące populację chorych na DM2 oraz klinicyстів, stwierdzono, że KAN jest rekomendowana do stosowania we wnioskowanej populacji w terapii skojarzonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ MET – w przypadku przeciwwskazań / braku tolerancji na SU lub istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub jej powikłań;</li> </ul>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> <li>* MET i SU;</li> <li>* MET i TZD;</li> <li>* insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych.</li> </ul>
	SMC 2014	Pozytywna	Dorośli chorzy na DM2 w wieku ≥18. r.ż.	<p>SMC rekomenduje stosowanie KAN w celu poprawy kontroli glikemii jako leczenie skojarzone innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy we krwi, w tym insuliną, gdy te, wraz z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* w skojarzeniu z MET</li> <li>* w skojarzeniu z MET i terapią standardową;</li> <li>* w skojarzeniu z insuliną i terapią standardową</li> </ul> <p>Terapia KAN stosowana w terapii skojarzonej (z MET, MET i SU, MET i pioglitazonem, insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych) powoduje istotną statystycznie redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z PLC. W skojarzeniu z MET, KAN jest nie gorsza (<i>non-inferior</i>) niż SU w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4. Ponadto, KAN w skojarzeniu z MET i SU, także jest nie gorsza (<i>non-inferior</i>) niż inhibitor DPP-4. Stosowanie KAN związane jest także z redukcją masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi.</p>
	PBAC 2013	Pozytywna	Chorzy na DM2	<p>Produkt leczniczy Invokana® jest rekomendowany w dwulekowej terapii skojarzonej z MET lub SU. Rekomendacja została oparta na podstawie minimalizacji kosztów z sitagliptyną.</p> <p>PBAC akceptuje, że KAN jest nie gorsza (<i>non-inferior</i>) niż dapagliflozyna pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, ale różni się pod względem zdarzeń niepożądanych i mechanizmu działania.</p>

## 4. Interwencja – kanagliflozyna

Produkt leczniczy Invokana® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 15 listopada 2013 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Produkt leczniczy Invokana® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 100 i 300 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Invokana®**

<b>Kod ATC<sup>13</sup></b>	A10BK02 – leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny
<b>Działanie leku</b>	Transporter SGLT-2, ulegający ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U chorych z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. KAN jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, KAN zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy i w ten sposób zwiększa wydzielenie glukozy do moczu (UGE, ang. <i>urinary glucose excretion</i> ), co skutkuje u chorych na DM2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT-2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi. Zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u chorych na DM2. Działanie KAN zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Invokana® jest zarejestrowany w następującym wskazaniu: do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>* monoterapia – gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u chorych, u których nie można zastosować MET z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań;</li> <li>* leczenie skojarzone – terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<b>Dawkowanie</b> Zalecana dawka początkowa KAN to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych tolerujących dawkę 100 mg KAN podawaną raz na dobę, którzy mają eGFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub CrCl (ang. <i>Creatinine Clearance</i> – klirens kreatyniny) $\geq 60$ ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u chorych w wieku $\geq 75$ lat, chorych z chorobą układu sercowo-naczyniowego, lub u innych chorych u których zwiększenie diurezy przez KAN może stanowić ryzyko. U chorych

<sup>13</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania KAN.</p> <p>Gdy KAN jest stosowana w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. SU, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku (≥65 r.ż.)</u></p> <p>Należy brać pod uwagę czynność nerek i ryzyko nadmiernej utraty płynów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U chorych z eGFR od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do &lt;90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl od 60 ml/min do &lt;90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki.</p> <p>Nie należy rozpoczynać podawania KAN u chorych z eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl &lt;60 ml/min. U chorych tolerujących KAN, u których eGFR utrzymuje się trwale poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl poniżej 60 ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg KAN raz na dobę. Należy przerwać podawanie KAN, gdy eGFR wynosi trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl trwale poniżej 45 ml/min.</p> <p>KAN nie należy również stosować u chorych z krańcową niewydolnością nerek, ani u chorych dializowanych, gdyż nie oczekuje się by produkt był skuteczny w tych populacjach.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>KAN nie badano u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie jest zalecana do stosowania w tej grupie chorych.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>KAN należy przyjmować doustnie raz na dobę, najlepiej przed pierwszym posiłkiem dnia.</p> <p>Tabletki należy połykać w całości.</p> <p>W razie pominięcia dawki, należy ją przyjąć natychmiast gdy chory sobie o tym przypomni, jednakże nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym dniu.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Dostępna w aptece na receptę.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Lek ordynowany przez lekarza specjalistę w terapii chorych na DM2.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>Chorzy powinni zgłaszać objawy nadmiernej utraty płynów.</p> <p>Należy poinformować chorych jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia w odniesieniu do ryzyka amputacji kończyn.</p> <p>Chorzy przyjmujący KAN mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.</p> <p>KAN może nasilać działanie diuretyków i zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia.</p> <p>Insulina i sekretagogi insuliny, takie jak SU mogą powodować hipoglikemię.</p> <p>Produkt leczniczy Invokana® może powodować interakcje z innymi przyjmowanymi produktami leczniczymi. Z tego powodu należy zgłosić lekarzowi jakie leki przyjmuje chory.</p> <p>Nie należy stosować KAN podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie KAN.</p> <p>KAN nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.</p>



	<p>KAN nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec chorych o ryzyku hipoglikemii, gdy KAN jest stosowana w terapii dodanej do insuliny lub sekretagoga insuliny, oraz o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów, takich jak zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała</p> <p><u>Przedawkowanie</u></p> <p>U zdrowych osób zasadniczo dobrze tolerowane były pojedyncze dawki do 1600 mg KAN oraz u chorych na DM2 dawki KAN 300 mg podawane dwa razy na dobę przez 12 tygodni.</p> <p>W razie przedawkowania celowe jest zastosowanie procedur wspomagających np. usunięcie niewchłoniętych substancji z przewodu pokarmowego, wdrożenie obserwacji klinicznej i w razie potrzeby wykonanie badań. KAN była usuwana w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się by KAN była usuwana za pomocą dializy otrzewnowej.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Produkt leczniczy Invokana® oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, iż będzie on dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanane działania niepożądane.</p> <p>Zaleca się następującą obserwację czynności nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* przed rozpoczęciem stosowania KAN, a następnie co najmniej raz w roku</li> <li>* przed rozpoczęciem stosowania skojarzonych produktów leczniczych, które mogą osłabiać czynność nerek a następnie okresowo;</li> <li>* gdy zaburzenia czynności nerek osiągają stopień umiarkowany, co najmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli czynność nerek zmniejszy się trwale – eGFR &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl &lt;45 ml/min należy przerwać stosowanie KAN.</li> </ul> <p>U chorych otrzymujących KAN, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit) zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne w tym testy czynnościowe nerek) i stężenia elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania KAN u chorych, u których wystąpi hipowolemia do czasu wyrównania stanu.</p> <p>W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy</p> <p>Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać chorych, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi</p> <p>Należy natychmiast przerwać leczenie KAN u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem cukrzycowej kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy przerwać leczenie u chorych hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie KAN można wznowić po ustabilizowaniu się stanu chorego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia KAN należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące chorego do cukrzycowej kwasicy ketonowej.</p> <p>Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka. Jednakże jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację chorych z wysokim ryzykiem amputacji. Należy rozważyć również przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.</p> <p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p>

	<p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedstawiać na żądanie EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku zamieszczono w Analizie klinicznej.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Invokana® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Invokana®* [12]

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [35] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [40] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskowane wskazanie oznacza, iż produkt leczniczy Invokana® będzie włączany do terapii chorych stosujących już doustne leczenie hipoglikemizujące, w związku z czym leki podawane w ramach monoterapii nie mogą stanowić komparatora dla leku stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (zalecane są one w I etapie leczenia DM2). Jako komparatory

---

należy natomiast rozpatrzyć wszystkie możliwe terapie stosowane w II i III etapie leczenia DM2.

Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują, iż w dwulekowej terapii skojarzonej, gdy monoterapia razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii można zastosować opcje terapeutyczne oparte przede wszystkim na MET w terapii skojarzonej z:

- ⊕ pochodnymi sulfonilomocznika;
- ⊕ inhibitorami DPP-4;
- ⊕ agonistą receptora GLP-1;
- ⊕ inhibitorami SGLT-2;
- ⊕ agonistą PPAR- $\gamma$ .

Z kolei, w ramach terapii trójlekowej, zaleca się terapię insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach. Rekomendowana jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją MET (lub innych leków przeciwcukrzycowych), zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. Wytyczne wskazują także, że w III etapie leczenia należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (najczęściej) i 2 innych leków z wcześniejszych etapów leczenia.

Spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, w Polsce, w ramach *Wykazu leków refundowanych* finansowane ze środków publicznych są: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza) oraz insulinoterapia. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż wśród pojedynczych leków stosowanych w ramach schematów wielolekowych, mogą znaleźć się także wymienione w wytycznych technologie nierefundowane (np. MET + SU + sitagliptyna). Jak wskazują dane z Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę, wśród leków stosowanych w monoterapii/terapii skojarzonej w praktyce klinicznej w Polsce wymienia się także substancje z grupy agonistów receptora GLP-1 (0,03% chorych), tiazolidynodionów (0,02% chorych), czy inhibitorów DPP-IV (0,16% chorych). Przyczyną tak niskiego rozpowszechnienia ww. leków, prócz braku refundacji, była też krótka obecność tych preparatów na rynku (Rejestr obejmuje dane z lat 2006-2009). W związku z tym, można przypuszczać, iż obecnie odsetek ten może być nieco większy [42].

W związku z powyższym, jako komparatory należy rozpatrzyć terapie z zastosowaniem refundowanych technologii medycznych, tj. MET i SU (porównanie z terapią skojarzoną KAN + MET) lub MET + SU + akarboza/insulina, albo MET + insulina (porównanie z terapią

---

skojarzoną KAN + MET + SU). Jednakże, do komparatorów należy zaliczyć także substancje lecznicze obecnie nier refundowane w Polsce, zalecane do stosowania w wytycznych klinicznych, z grupy pochodnych sulfonilomocznika (glikwidon), inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna), inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna), agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd), czy agonistów PPAR-γ (pioglitazon), które mogą znaleźć się w schemacie terapeutycznym, obok leków refundowanych.

Spośród wyżej wymienionych schematów terapeutycznych, niezasadne zdaje się wskazanie jako komparatora dla terapii KAN + MET + SU, leczenia MET + insulina. Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku chęci zmiany terapii MET + insulina na inną terapię, w tym wypadku trójlekową, konieczne byłaby zamiana insuliny na 2 dodatkowe leki. Wiąże się to z większą modyfikacją terapii chorego niż w przypadku chęci kontynuacji terapii MET + SU i zastosowaniem innego niż dotychczas leku doustnego lub insuliny. Biorąc pod uwagę polskie wytyczne kliniczne, zalecany schemat opiera się na zastosowaniu metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania lub dołączeniu do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3. Jak wskazują wytyczne PTD 2017, stosowanie w modelu terapeutycznym inhibitorów SGLT-2, do których należy KAN, zalecane jest w przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego.

W związku z powyższym stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla kanagliflozyny stosowanej w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- ⊕ **dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-γ;**
- ⊕ **dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insulina bazową lub metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora PPAR-γ.**

Powyższy wybór komparatorów zdaje się być zgodny z wytycznymi i obecną praktyką kliniczną. Został on także zaakceptowany przez AOTMiT w przypadku poprzedniego wniosku składanego dla leku Invokana® w 2014 r [2].

## 5.1. Komparatory

Jako komparatory dla terapii skojarzonej KAN + MET z/bez SU, uznano następujące substancje lecznicze / grupy leków stosowane w ramach terapii skojarzonej:

- ⊕ metformina;
- ⊕ pochodne sulfonilomocznika – glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon;
- ⊕ akarboza;
- ⊕ insuliny bazowe – insulina NPH, glargine, detemir;
- ⊕ inhibitory SGLT-2 inne niż KAN (dapagliflozyna, empagliflozyna);
- ⊕ inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna);
- ⊕ agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd);
- ⊕ agoniści PPAR-γ (pioglitazon).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów. Dla poszczególnych grup leków przedstawiono tylko opis i sposób finansowania dla przykładowej substancji leczniczej spośród danej grupy.

**Tabela 10.**  
**Charakterystyka komparatorów dla produktu leczniczego Invokana® w analizowanym wskazaniu**

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Glimepiryd, A10BB12	Leczenie cukrzycy typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne i zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne.	<p>Podanie doustne, w dawkach 1, 2, 3 lub 4 mg na dobę. Podawać przed śniadaniem lub w trakcie. Wyższa dawka skuteczna tylko w wyjątkowych przypadkach.</p> <p>Dawka maksymalna 6 mg.</p> <p>Dawkę zwiększa się, co 1-2 tygodnie do osiągnięcia kontroli glikemii.</p> <p>U chorych, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można zastosować leczenie skojarzone z glimepirydem.</p> <p>Utrzymując dawkę metforminy, należy rozpocząć podawanie glimepirydu od małych dawek, które w zależności od skuteczności kontroli stężenia glukozy zwiększa się, aż do maksymalnej dawki dobowej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Wskazanie: cukrzyca;</li> <li>⊕ Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>
Metformina A10BA02	<p>Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u chorych otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.</p> <p>Metforminę stosuje się także w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.</p>	<p>Podanie doustne, w dawkach 500 mg (1 tabletką) raz, dwa lub trzy razy na dobę. W trakcie lub po posiłku. Dawkę dostosowuje się do poziomu glukozy we krwi po 10-15 dniach.</p> <p>Dawka maksymalna 3 g na dobę.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Wskazanie: 1. cukrzyca, zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; 2. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie</li> </ul>

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<p>można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Poziom odpłatności: ryczałt – w przypadku wskazania z punktu 1.; 30% – w przypadku wskazania z punktu 2.</li> </ul>
<p>Akarboza, A10BF01</p>	<p>Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna), zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne.</p>	<p>Dawkowanie należy dostosować indywidualnie dla każdego chorego, ponieważ zarówno skuteczność jak i tolerancja leku mogą być różne u różnych osób.</p> <p>Średnia dawka wynosi 300 mg akarbozy na dobę (3 razy 1 tabletkę Glucobay 100 lub 3 razy 2 tabletki Glucobay 50).</p> <p>Leczenie powinno się rozpoczynać od dawki 50 mg raz na dobę, przechodząc do dawki 3 razy 100 mg na dobę przez 3 miesiące.</p> <p>Tabletki wykazują działanie tylko połknięte w całości z niewielką ilością płynu bezpośrednio przed posiłkiem lub wraz z pierwszymi kęsami posiłku.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Wskazanie: cukrzyca;</li> <li>⊕ Poziom odpłatności: 30%.</li> </ul>
<p>Insulina izofanowa, A10AC01</p>	<p>Insulina izofanowa jest wskazana w leczeniu cukrzycy.</p>	<p>Dawkowanie ustalane jest indywidualnie i określane zgodnie z zapotrzebowaniem chorego. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknięć w ciągu dnia. Produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako bazowa insulina – wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie – z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Wskazanie: cukrzyca;</li> <li>⊕ Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>



Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>glukozy we krwi. Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy chorzy zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących.</p>	
<p>Dapagliflozyna, A10BX09</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych chorych w wieku powyżej 18. r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ w monoterapii – jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u chorych, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji;</li> <li>✦ w leczeniu skojarzonym – w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul>	<p>Monoterapia i leczenie skojarzone: Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak sulfonilomocznik, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p>	<p>Leki z grupy inhibitorów SGLT-2 nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p>Sitagliptyna A10BH01</p>	<p>Leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ w monoterapii – u chorych nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;</li> <li>✦ w dwuskładnikowej terapii doustnej (gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie 1 z niżej wymienionych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii) w skojarzeniu z: metforminą, pochodną sulfonilomocznika, agonistą receptora PPAR-γ;</li> <li>✦ w trójskładnikowej terapii doustnej (gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie niżej wymienionych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli</li> </ul>	<p>Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR-γ, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR-γ i jednocześnie stosować sitagliptynę. W przypadku stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Xelevia, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie</p>	<p>Leki z grupy inhibitorów DPP-4 nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>glikemii) w skojarzeniu z: pochodną sulfonilomocznika i metforminą, agonistą receptora PPAR-γ i metforminą. Lek jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.</p>	
<p>Eksenatyd A10BJ0</p>	<p>Leczenie dorosłych w wieku 18. r.ż. i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną bazową, kiedy aktualne leczenie wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień.</p> <p>U chorych, którzy stosowali produkt o natychmiastowym uwalnianiu (Byetta®) po zmianie terapii na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon®), może wystąpić tymczasowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które zazwyczaj mija w ciągu pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu terapii.</p> <p>W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy podawać raz w tygodniu, tego samego dnia w każdym tygodniu. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że następna dawka zostanie podana przynajmniej jedną dobę (24 godziny) później. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu można</p>	<p>Leki z grupy agonistów receptora GLP-1 nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Pioglitazon A10BG03	<p>Lek drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ w monoterapii – u dorosłych chorych (zwłaszcza z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej i u których nie można stosować metforminy, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;</li> <li>⊛ w dwulekowej terapii doustnej (u dorosłych chorych, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek poniżej wymienionych leków) w skojarzeniu z: metforminą lub pochodną sulfonylomocznika;</li> <li>⊛ w trzylekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, u dorosłych chorych (zwłaszcza z nadwagą) u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej;</li> <li>⊛ pioglitazon wskazany jest także w leczeniu cukrzycy typu 2. w skojarzeniu z insuliną u dorosłych chorych, u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą insuliny lub którzy nie mogą stosować metforminy w związku z przeciwwskazaniami lub nietolerancją.</li> </ul>	<p>podawać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.</p> <p>Leczenie pioglitazonem można rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę. W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u chorego wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny.</p>	<p>Leki z grupy agonistów PPAR-γ nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Glidiamid® [8], ChPL Metformax® [13], ChPL Glucobay 100® [10], ChPL Insulatard Penfill® [11], ChPL Forxiga® [7], ChPL Xelevia® [14], ChPL Bydureon® [6], ChPL Glidipion® [9] oraz Obwieszczenia MZ o lekach refundowanych na dzień 1 listopada 2018 r. [33]

---

## 6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca typu 2 nazywana jest inaczej cukrzycą insulinoniezależną. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 określana jest kodem E11 [43].

Według najnowszych danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. *International Diabetes Federation*) na 2017 rok, w Europie na cukrzycę choruje ok. 66 mln osób między 18. a 99. rokiem życia, z czego 87%-91% choruje na cukrzycę typu 2. Zarazem szacuje się, że do roku 2045 liczba chorych na cukrzycę w Europie wzrośnie do ok. 81 mln. Należy także podkreślić, że według IDF 37,9% przypadków cukrzycy wśród osób w wieku 20.-79. r.ż. pozostaje niezdiagnozowanych [21, 22].

W przypadku populacji polskiej, IDF wskazuje na ok. 2,48 mln osób chorych na cukrzycę w wieku od 18. do 99. r.ż., co stanowi 7,8% całej populacji w tym wieku w Polsce. Zgodnie z oszacowaniem IDF, od 87% do 91% tychże chorych ma cukrzycę typu 2 [21, 22].

Z raportu opracowanego przez Najwyższą Izbę Kontroli (NIK) za okres 2015-2017 r. (I półrocze) wynika, że pod koniec roku 2016 całkowita liczba chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosiła ponad 1 657,7 tys. osób. Liczba chorych zwiększyła się od roku 2015 o 1,14%. Liczba nowych zachorowań w latach 2015 i 2016 wynosiła odpowiednio 41,2 tys. i 42,0 tys. Należy jednak podkreślić, iż dane te mogą być zaniżone, gdyż znaczna część chorych na cukrzycę typu 2 pozostaje niezdiagnozowana [29].

Informacji o ilości osób chorujących na cukrzycę, ale niezdiagnozowanych dostarcza opracowanie Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk. W opracowaniu tym, jedną ze składowych była analiza wyników ogólnopolskiego badania *NATPOL 2011*. Badanie to obejmowało losową próbę dorosłych Polaków, którzy zostali poddani badaniom krwi w kierunku cukrzycy. Zgodnie z wynikami badania *NATPOL 2011* można oszacować, że spośród chorych na cukrzycę, 26% osób jest nieświadomych swojej choroby. Na podstawie wyników badania *NATPOL 2011* można wnioskować, że dane dostarczone przez NIK o liczbie chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce mogą być niedoszacowane [45].

---

**Oszacowanie wielkości populacji docelowej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

---

## Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Cukrzyca typu 2 wywiera istotne obciążenie ekonomiczne i społeczne. Same koszty leczenia 1 osoby chorej na cukrzycę w Polsce, szacowane są przez IDF na 1 212,38 dolarów amerykańskich. Istotne jest również samo obciążenie chorobą, która prowadzi do takich powikłań jak otyłość będąca następstwem insulinooporności. Z przeprowadzonego w Polsce badania *CODIP* wynika, że do najczęściej występujących powikłań u chorych na cukrzycę należą: choroba niedokrwienna serca (42,6%), neuropatia (41,91%), retinopatia (35,64%) oraz choroba naczyń obwodowych (30,69%). Ostatnie z wymienionych powikłań często prowadzi do rozwoju groźnego zespołu stopy cukrzycowej, którego ryzyko wystąpienia szacowane jest na 25% chorych [21, 25, 41].

Obciążenie chorobą przekłada się na zwiększoną liczbę dni zwolnień z pracy, wcześniejsze przechodzenie na renty i emerytury, koszty transportu medycznego, a także na konieczność opieki przez osoby trzecie. Problemy te przekładają się na wzrost kosztów pośrednich, które w roku 2004 wyceniono średnio na 6797,25 złotych/os. Z uwagi na powyższe, istotnym jest skuteczne leczenie oraz edukacja prozdrowotna mająca na celu profilaktykę powikłań cukrzycy typu 2 jak i samej choroby. Działania takie pozwolą na zwiększenie jakości życia chorych oraz zmniejszą obciążenie ekonomiczne [22, 25].

## 7. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
  - ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
  - ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).
-

---

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych *EMA 2018* [16] głównym celem leczenia chorych na cukrzycę typu 2 jest obniżenie stężenia glukozy we krwi oraz redukcja ryzyka powstania powikłań mikro- i makronaczyniowych.

Jak wskazano w zaleceniach EMA, w badaniach klinicznych oceniających leki obniżające stężenie glukozy (innych niż insulina), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, należy wziąć pod uwagę następujące punkty końcowe:

- ⊕ **kontrola glikemii** – pierwszorzędowym celem terapeutycznym jest wykazanie korzystnego wpływu leku badanego na kontrolę stężenia glukozy we krwi. Oznaczenie HbA<sub>1c</sub> jest powszechnie zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej, długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Odzwierciedla ono średnie stężenie glukozy w czasie ostatnich 2-3 miesięcy. Dane literaturowe wskazują na związek pomiędzy redukcją stężenia HbA<sub>1c</sub>, a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań mikronaczyniowych. Dlatego też stężenie HbA<sub>1c</sub> jest właściwym pierwszorzędowym punktem końcowym w przypadku oceny kontroli glikemii. Analiza powinna zawierać ocenę zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowych w grupie badanej i kontrolnej. Zasadnym jest także by przeprowadzić analizę stosowania się chorych do zaleceń, zwłaszcza gdy przewiduje się, iż w przypadku przerwania leczenia u chorych nie wystąpi korzystny efekt terapii. Należy także ocenić stosowanie u chorych dodatkowych terapii np. terapii ratującej zdefiniowanej w protokole badania, gdyż może ona wpływać na stężenie HbA<sub>1c</sub>. Wymiar kliniczny efektu leczenia należy wskazać na podstawie odsetka chorych, u których uzyskano wartość HbA<sub>1c</sub> wynoszącą ≤7 i/lub 6,5% (≤53 i/lub 48 mmol/mol), po zakończeniu leczenia;
  - ⊕ **zmiana stężenia FPG** (ang. *fasting plasma glucose* – stężenie glukozy w osoczu na czczo) – jest akceptowanym drugorzędowym punktem. W przypadku badań klinicznych o krótkim czasie trwania (poniżej 8 tygodni) parametry oparte na stężeniu glukozy we krwi mogą stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż w tym przypadku ocena HbA<sub>1c</sub> jest mniej właściwa;
  - ⊕ **redukcja hiperglikemii poposiłkowej i częstość występowania nocnej hipoglikemii** – w ramach drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności;
-

- ⊕ **wrażliwość na insulinę i funkcjonowanie komórek  $\beta$**  – jako drugorzędowe punkty końcowe (obecnie punkty te nie są zwalidowane jako surogatowe w ocenie redukcji ryzyka powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę);
- ⊕ **krótko- i długoterminowy wpływ badanego leku na stężenie lipidów (LDL, HDL, trójglicerydy), masę ciała i inne parametry związane ze składem ciała, ciśnienie krwi i puls** – nowe leki powinny wykazywać neutralny lub korzystny wpływ na te parametry, które są związane z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych;
- ⊕ **wpływ leku na jakość życia chorych** na podstawie punktów końcowych raportowanych przez chorego;
- ⊕ **profil bezpieczeństwa** – należy monitorować u chorych powstawanie zaburzeń w obrębie krwi, wątroby (m.in. podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, które częściej jest obserwowane u chorych z cukrzycą typu 2) i skóry. Należy także monitorować występowanie działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania leku lub właściwościami farmakodynamicznymi danej klasy leków np. wpływ na układ immunologiczny, na ryzyko rozwoju nowotworu, zakażenia. Hipoglikemia jest największą przeszkodą w kontrolowaniu stężenia glukozy i jest znacznie częściej obserwowana u chorych z cukrzycą typu 1 niż z cukrzycą typu 2. W badaniach klinicznych należy określić częstość występowania zarówno hipoglikemii ogólnej, hipoglikemii nocnej jak i ciężkiej hipoglikemii. Za ciężką, istotną klinicznie hipoglikemię uznaje się stężenie glukozy poniżej 3,0 mmol/l (54 mg/dl), z/bez objawów hipoglikemii.

Podsumowując, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy HTA dla produktu leczniczego Invokana® (kanagliflozyna) we wnioskowanej populacji docelowej takich efektów zdrowotnych jak:

- ⊕ stężenie HBA<sub>1c</sub>;
- ⊕ FPG;
- ⊕ częstość występowania hipoglikemii;
- ⊕ zmiana masy ciała i parametrów składu ciała;
- ⊕ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów;
- ⊕ jakość życia chorych;
- ⊕ stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te

---

umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na kontrolę glikemii) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W Analizie klinicznej, na podstawie odnalezionych badań, przedstawiony zostanie sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej punktów końcowych.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych, do których należy cukrzyca typu 2, wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [1] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [1] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

---



---

## 8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych* [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (nazywany dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [35] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [20].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

---

---

## 9. Kierunki analiz

### 9.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny w skojarzeniu z MET lub MET i SU względem wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych. Natomiast w etapie II – przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów w populacji docelowej. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższych tabelach.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające następujące kryteria włączenia:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na cukrzycę typu 2;
  - ⊕ **interwencja:** kanagliflozyna dawkowana zgodnie z obecnym *ChPL Invokana*® stosowana w skojarzeniu z MET lub MET + SU.
  - ⊕ **komparatory:**
    - dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-γ;
    - dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora PPAR-γ;
    - w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencje
-

i komparatory: placebo lub dowolny komparator umożliwiający wykonanie porównania pośredniego.

- \* dowolny w przypadku opracowań wtórnych.
- ⊕ **punkty końcowe**: punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: stężenie HBA<sub>1c</sub>, FPG, częstość występowania hipoglikemii, zmiana masy ciała i parametrów składu ciała, zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów, jakość życia chorych, stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej, profil bezpieczeństwa.
- ⊕ **metodyka**:
  - \* **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
  - \* **badania eksperymentalne / obserwacyjne z grupą kontrolną**.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [35] analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W związku z powyższym, w ramach przeglądu systematycznego, w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem terapii całkowicie refundowanej w Polsce tj. terapii wielolekowej, w której wszystkie stosowane opcje terapeutyczne są w Polsce refundowane. W przypadku braku takich badań do analizy włączane będą badania porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję względem terapii częściowo refundowanej w Polsce (stanowiącej komparator dla analizowanej interwencji), a dodatkowo podjęta zostanie próba wykonania porównania pośredniego względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednich.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych

leków<sup>14</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

## 9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Invokana® (kanagliflozyna) w skojarzeniu z MET lub MET + SU, w terapii chorych na cukrzycę typu 2, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Invokana® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [40] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [35].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do

---

<sup>14</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### **9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Invokana® (kanagliflozyna) w skojarzeniu z MET lub MET + SU, w terapii chorych na cukrzycę typu 2, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Invokana® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach dostępu leku w aptece na receptę.

Koszty wynikające z zastosowania leku zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kanagliflozyny w przedstawionym wskazaniu.

---



## 10. Załączniki

### 10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

**Tabela 16.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.



---

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja typów cukrzycy według ADA .....	17
Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę .....	19
Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej .....	21
Tabela 4. Zalecenia dotyczące monitorowania dorosłych chorych na cukrzycę .....	26
Tabela 5. Zalecana częstość samokontroli glikemii.....	27
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2. oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce .....	32
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji, stanowisk i opinii finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy .....	50
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla kanagliflozyny wydanych przez zagraniczne organizacje.....	74
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Invokana® .....	76
Tabela 10. Charakterystyka komparatorów dla produktu leczniczego Invokana® w analizowanym wskazaniu .....	83
Tabela 11. Liczba chorych z rozpoznaną cukrzycą typu 2 w latach 2010 – 2015, według danych NFZ .....	89
Tabela 12. Trend liczby chorych na cukrzycę typu 2 .....	89
Tabela 13. Liczba chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana .....	91

---

---

<b>Tabela 14. Wielkość populacji chorych na cukrzycę typu 2 z niedostateczną kontrolą glikemii po monoterapii MET oraz populacji chorych na cukrzycę typu 2 z niedostateczną kontrolą glikemii po schemacie MET + SU.....</b>	<b>93</b>
<b>Tabela 15. Oszacowanie populacji docelowej.....</b>	<b>94</b>
<b>Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ.....</b>	<b>104</b>

---

## 12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.13.2016*, 2016
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna*, Warszawa 2014
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
4. Ahlqvist, E., Storm, P., Karajamaki A. i in., *Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables*, Lancet Diabetes Endocrinol 2018, (published online): 1-9
5. Bała M.M., Leśniak W., Płaczkiewicz-Jankowska E. i in., *ARETAEUS Study Group. Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study*. Kardiol Pol. 2011;69(12):1249-57.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bydureon®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002020/WC500108241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf) (data dostępu: 31.08.2018 r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga®, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx\\_124487\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_pl.pdf) (data dostępu: 31.08.2018 r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glidiamid®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=15807-c> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glidipion®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002558/WC500126463.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002558/WC500126463.pdf) (data dostępu: 31.08.2018 r.)
10. Charakterystyka Produktu leczniczego Glucobay 100®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=2700-c> (data dostępu: 31.08.2018 r.)

- 
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard Penfill®,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000441/WC500033307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf) (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana®,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf) (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax®,  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17709-c> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xelevia®,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000762/WC500057864.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf) (data dostępu 31.08.2018 r.)
  15. *Cukrzyca*, Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  16. European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products in 4 the treatment or prevention of diabetes mellitus 5, Draft*, 2018, 1-24
  17. European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes, *Wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia – wersja skrócona*, Kardiologia Polska 2007, 65 (4): 377-423
  18. Filipek B., *Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy*, Farm Pol 2009, 65 (6): 425-438
  19. Główny Urząd Statystyczny, *Ludność i ruch naturalny w 2016 r.*, Warszawa 2017, [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/30/1/1/ludnosc\\_i\\_ruch\\_naturalny\\_w\\_2016.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/30/1/1/ludnosc_i_ruch_naturalny_w_2016.pdf) (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  20. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  21. International Diabetes Federation, *IDF DIABETES ATLAS, Eighth edition 2017*, 2017, 1-150
  22. International Diabetes Federation, *IDF DIABETES ATLAS, Eighth edition 2017, Europe*, 2017, 1-2
  23. Kapica-Topczewska K., Snarska K., Bachórzewska-Gajewska H., Drozdowski W.,  
*Powikłania neurologiczne cukrzycy*,
-

- 
- [http://www.neurosciencereview.eu/index.php?option=com\\_content&view=article&id=235:powikania-neurologiczne-cukrzycy&catid=51:neurologia-aktualnosci&Itemid=105](http://www.neurosciencereview.eu/index.php?option=com_content&view=article&id=235:powikania-neurologiczne-cukrzycy&catid=51:neurologia-aktualnosci&Itemid=105) (data dostępu: 31.08.2018 r.)
24. Karnafel W., *Przewlekłe powikłania cukrzycy – patogeneza, implikacje kliniczne*, Przew Lek 2000, 9: 61-68
  25. Kinalska I., Niewada M., Głogowski C. i in., *Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP)*, Diabetologia Praktyczna 2004, 5 (1): 1-8
  26. Kotlinowski J., Dulak J., Józkowicz A., *Cukrzyca typu 2 upośledza funkcjonowanie komórek progenitorowych śródbłonna*, Postępy Biochemii 2013, 59 (3): 257-266
  27. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*, <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online2007/index.htm?ge10.htm> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  28. Moczulski D., *Obraz kliniczny cukrzycy*, <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/237,obraz-kliniczny-cukrzycy> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  29. Najwyższa Izba Kontroli, *Profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2*, Warszawa 2018, 1-117
  30. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Cukrzyca*, 2015, <http://nfz.gov.pl/nfz-blizej-pacjenta/cukrzyca/> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  31. NIK, <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-profilaktyce-i-leczeniu-cukrzycy-typu-2.html> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  32. Nowakowski A., *Epidemiologia cukrzycy*, Diabetologia Praktyczna 2002, 3 (4): 181-185
  33. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r.*
  34. Raport Najwyższej Izby Kontroli, *Informacja o wynikach kontroli „Profilaktyka i Leczenie Cukrzycy Typu 2”*, KZD.430.007.201
  35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
-

- 
36. Skupień J., Małecki M. T., *Rozbudowywanie podziału cukrzycy – nowe podtypy i możliwości lecznicze*, Diabetologia Praktyczna 2007, 8 (1): 1-12
  37. Szadkowska A., *Ostre stany w cukrzycy*, Family Medicine & Primary Care Review 2012, 14 (2): 286-290
  38. Terlecki M., *Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w obserwacji szpitalnej i odległej*, Praca doktorska, Kraków 2011, 1-179
  39. Urząd Marszałkowski Województwa Łódzkiego, *Program zapobiegania i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2*, 2017, <https://rpo.lodzkie.pl/images/2017/808-nabor-10.3.2/zal14.pdf> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
  40. *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
  41. Wiraszka G., Rutkowska A., Stępień R., Nowak-Starz G., *Sociodemographic and emotional determinants of health behaviour of diabetic patients in the prevention of diabetic foot syndrome*, Journal of Public Health, Nursing and Medical Rescue 2017, 4: 29-35
  42. Witek P. W., Wołkow P., Stancel-Możwiłło J. i in., *The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study*, Diabetologia Kliniczna 2012, 1 (1): 3-11
  43. World Health Organization, *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008*, 2009, 1-816
  44. World Health Organization, *Światowy Raport na temat cukrzycy*, 2014, 1-4
  45. Zdrojewski T., Strojek K., *Materiał na konferencję prasową w dn. 9 marca 2016 Komitet Zdrowia Publicznego PAN, Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku - pierwsze kompletne i wiarygodne opracowanie. Analizy Komitetu Zdrowia Publicznego PAN*, Warszawa 2016, 1-5

### Wytyczne kliniczne

46. American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology, *Consensus Statement by The American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm*, Endocrine Practice 2018, 24 (1): 91-120
  47. American Diabetes Association, *Standards of Medical Care in Diabetes*, Diabetes Care 2018, 41 (1): 1-172
-

- 
48. Canadian Diabetes Association, *Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*, Can J Diabetes 2013, 37 (1): 1-212
  49. Canadian Diabetes Association, *Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update*, Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Can J Diabetes 2016, 40: 193-195
  50. Canadian Diabetes Association, *Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update*, Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Can J Diabetes 2016, 40: 484-486
  51. Canadian Diabetes Association, *Policies, Guidelines and Consensus Statements: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes – 2015 Interim Update*, Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Can J Diabetes 2015, 39: 250-252
  52. International Diabetes Federation, *Global Guideline for Type 2 Diabetes*, 2012, 1-123
  53. National Institute for Health and Care Excellence, *Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes*, 2016, 1-47
  54. National Institute for Health and Care Excellence, *Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes*, 2014, 1-59
  55. National Institute for Health and Care Excellence, *Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes*, 2015, 1
  56. National Institute for Health and Care Excellence, *Type 2 diabetes in adults: management*, 2015, 1-45
  57. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017*, Diabetologia Praktyczna 2017, 3 (A): 1-90
  58. Royal Australian College of General Practitioners, *General practice management of type 2 diabetes: 2016-18*, East Melbourne, Vic: RACGP, 2016, 1-232
  59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 154, *Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes, A national clinical guideline*, 2017, 1-57

### **Polskie rekomendacje finansowe**

60. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Konsultacyjnej w sprawie bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill®)*, 2010, 1-2
-



- 
61. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Konsultacyjnej w sprawie bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine (Lantus®)*, 2010, 1-2
62. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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*, 2013, 1-9
63. Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 129/2013 Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victoza® (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, we wskazaniu dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenie terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>*, 2013, 1-11
64. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Onglyza® (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2*, 2014, 1-12
65. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Galvus® (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582*, 2013, 1-12
66. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus®, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z 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*, 2013, 1-13
67. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 60/2016 z dnia 29 września 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Abasaglar® (insulina*
-

---

*glargine) 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu: cukrzyca typu 2, 2016, 1-15*

68. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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, 2016, 1-19*
69. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 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, 2015, 1-10*
70. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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: w dwulekowej terapii doustnej, (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach); w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach), 2015, 1-10*
71. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bydureon® (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczenie dorosłych pacjentów z*
-

- 
- cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>, 2014, 1-14*
72. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana®, kanagliflozyna we wskazaniach leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu, 2 u których kanagliflozyna może być stosowana, 2014, 1-12*
73. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Janumet® (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach: 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>>7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2.leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA<sub>1c</sub> >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), 2014, 1-15*
74. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Januvia® (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabletek we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2, 2014, 1-14*
75. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Lantus® (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml oraz Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2, 2014, 1-10*
76. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia*
-

---

*refundacją produktu leczniczego Levemir®, penfill, 5x3 ml, we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2, 2014, 1-12*

77. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ristaben® (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu  $HbA_{1c} > 7\%$  ( $> 8\%$  w przypadku chorych w wieku  $> 70$  lat z wieloletnią cukrzycą  $> 20$  lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy  $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$  lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu  $HbA_{1c} > 7\%$  ( $> 8\%$  w przypadku chorych w wieku  $> 70$  lat z wieloletnią cukrzycą  $> 20$  lat), 2014, 1-15*
78. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ristfor® (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu  $HbA_{1c} > 7\%$  ( $> 8\%$  w przypadku chorych w wieku  $> 70$  lat z wieloletnią cukrzycą  $> 20$  lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy  $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$  lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu  $HbA_{1c} > 7\%$  ( $> 8\%$  w przypadku chorych w wieku  $> 70$  lat z wieloletnią cukrzycą  $> 20$  lat), 2014, 1-15*
79. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® (linagliptyna) 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 uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, 2014, 1-12*

80. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, depagliflozyna, 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, 2013, 1-7*
  81. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eucreas®, wildagliptyna + metforminy chlorowoderek, tabletki, 50 mg + 1000 mg, 60 tabl.; Eucreas®, wildagliptyna + metforminy chlorowoderek, tabletki, 50 mg + 850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzyca typu 2 u 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, 2013, 1-14*
  82. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance®, empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, 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), 2017, 1-16*
  83. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie*
-



*objęcia refundacją produktu leczniczego Trulicity®, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz BMI ≥35 km/m<sup>2</sup>, 2017, 1-32*

84. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Victoza (liraglutyd), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 3 ml, EAN: 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, 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>. Refundacja produktu byłaby kontynuowana u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii, 2017, 1-29*
85. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 60/2017 z dnia 16 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane, 2017, 1-14*
86. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, 2008, 1-3*
87. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, 2009, 1-3*
88. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r. w sprawie finansowania sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, 2009, 1-3*

- 
89. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2*, 2008, 1-3
90. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2*, 2008, 1-3
91. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia 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, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-4
92. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-3
93. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 w sprawie oceny leku Galvus (wildagliptyna), EAN 5909990066575, w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2*, 20131-12
94. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2012 z dnia 12 marca 2012 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku Trajenta® (linagliptin) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów” (monoterapia i terapia skojarzona), jako świadczenia gwarantowanego*, 2012, 1-6
95. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania 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 wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-3
-



- 
96. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu II w ramach wykazu leków refundowanych*, 2010, 1-3
97. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/6/2010 dnia 15 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-3
98. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-3
99. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku sitagliptin (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, jako świadczenia gwarantowanego*, 2010, 1-4
100. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/09/2008 z dn. 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych leku Avandia® (rosiglitazon) w leczeniu cukrzycy typu II*, <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=112> (data dostępu 31.08.2018 r.)

### Zagraniczne rekomendacje finansowe

101. All Wales Medicines Strategy Group, *Canagliflozin (Invokana®)*, Reference No. 859, 2013, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/859> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
102. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CDEC Final Recommendation Canagliflozin (Invokana – Janssen Inc.)*, Indication: Type 2 Diabetes Mellitus, 2015, 1-6
103. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion 5 November 2014 Invokana 100/300 mg, film-coated tablet*, 2014, 1-39
104. Lancashire Medicines Management Group, *Invokana®*, <http://www.lancsmsg.nhs.uk/medicines/canagliflozin-4/> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
-

- 
105. National Centre for Pharmacoeconomics, *Canagliflozin (Invokana®)*, 2014, <http://www.ncpe.ie/drugs/canagliflozin-invokana/> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
106. National Institute for Health and Care Excellence, *Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes*, 2014, 1-59
107. National Institute for Health and Care Excellence, *Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, Static List Review Consultation – October 2017*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta315/evidence/static-list-review-consultation-october-2017-4657672333?tab=evidence> (data dostępu: 31.08.2018 r.)
108. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document Product: Canagliflozin, tablet, 100 mg and 300 mg, Invokana®*, 2013, 1-9
109. Scottish Medicines Consortium, *canagliflozin, 100mg and 300mg film-coated tablets (Invokana®)*, 2014, 1-15
-