



# **Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2**

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, 2020



**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel. /fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Ul. Postępu 14,

02-676 Warszawa

tel. +48 22 2457300

fax. +48 22 4853007

[www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)

## Spis treści

<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>4</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>16</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>17</b>
2.1 Patogeneza i czynniki ryzyka .....	17
2.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	18
2.3 Klasyfikacja .....	28
2.4 Objawy .....	29
2.5 Historia naturalna .....	31
2.6 Rokowanie .....	33
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka .....	34
2.8 Leczenie .....	35
2.9 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2 .....	37
2.9.1 Wytyczne ADA 2020 .....	37
2.9.2 AACE/ACE 2020 .....	40
2.9.3 Wytyczne ESC i EASD 2019 .....	43
2.9.4 Wytyczne ADA i EASD 2019 .....	45
2.9.5 Wytyczne NICE 2019 .....	49
2.9.6 Wytyczne PTD 2019 .....	52
2.9.7 Wytyczne CDA 2018 .....	56
2.9.8 Wytyczne IDF 2017 .....	59
2.9.9 Wytyczne ACP 2017 .....	60
2.9.10 Wytyczne SIGN 2017 .....	61
2.9.11 Podsumowanie .....	62
2.10 Definicja populacji docelowej (P) .....	63
2.10.1 Liczebność populacji docelowej .....	64
2.10.1.1 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji .....	74
<b>3 Oceniana interwencja (I) - dapagliflozyna</b> .....	<b>77</b>

---



3.1	Charakterystyka interwencji.....	77
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	79
3.1.2	Przeciwwskazania .....	80
3.1.3	Przedawkowanie .....	80
3.1.4	Działania niepożądane .....	80
3.2	Status refundacyjny w Polsce .....	88
3.2.1	Warunki refundacji .....	88
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	90
3.2.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	94
3.2.4	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	105
3.2.5	Refundowane technologie medyczne .....	125
<b>4</b>	<b>Interwencje alternatywne - komparatory (C).....</b>	<b>128</b>
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	128
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne (O).....</b>	<b>132</b>
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	133
<b>6</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO - podsumowanie .....</b>	<b>134</b>
	<b>Aneks 1 Preparaty refundowane w cukrzycy.....</b>	<b>141</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>157</b>
	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>159</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>160</b>

## Słowa kluczowe

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

## Skróty i akronimy

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

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

## Streszczenie

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

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W **Polsce według danych z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 roku było blisko 2,7 mln dorosłych chorych z cukrzycą leczonych farmakologicznie**, z czego blisko 90% stanowili chorzy z cukrzycą typu 2.<sup>24</sup> Dodatkowo, obserwuje się stałą tendencję wzrostową - **wzrost o 31% od 2013 r.** (2,02 mln chorych w 2013 r.). Świadczenia finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2018 r. z powodu cukrzycy zostały udzielone 1,77 mln dorosłych pacjentów. Wartość refundacji udzielonych świadczeń wyniosła w 2018 r. 376,4 mln PLN (tylko z rozpoznaniem głównym, co niedoszacowuje kosztów świadczeń związanych z powikłaniami cukrzycy). **Łączna wartość refundacji leków stosowanych w leczeniu cukrzycy oraz pasków do oznaczania glukozy we krwi wyniosła w 2018 r. 1,44 mld PLN, czyli około 18% budżetu na refundację apteczną leków**, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w 2018 r.<sup>24</sup>

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

Ocena dapagliflozyny przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej, w efekcie czego dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$  8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na:

- możliwości leczenia chorych w już przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych),
- możliwości dodania dapagliflozyny do terapii insuliną (a nie ograniczenie do pacjentów przed włączeniem insuliny) oraz

- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c  $\geq 8\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ).

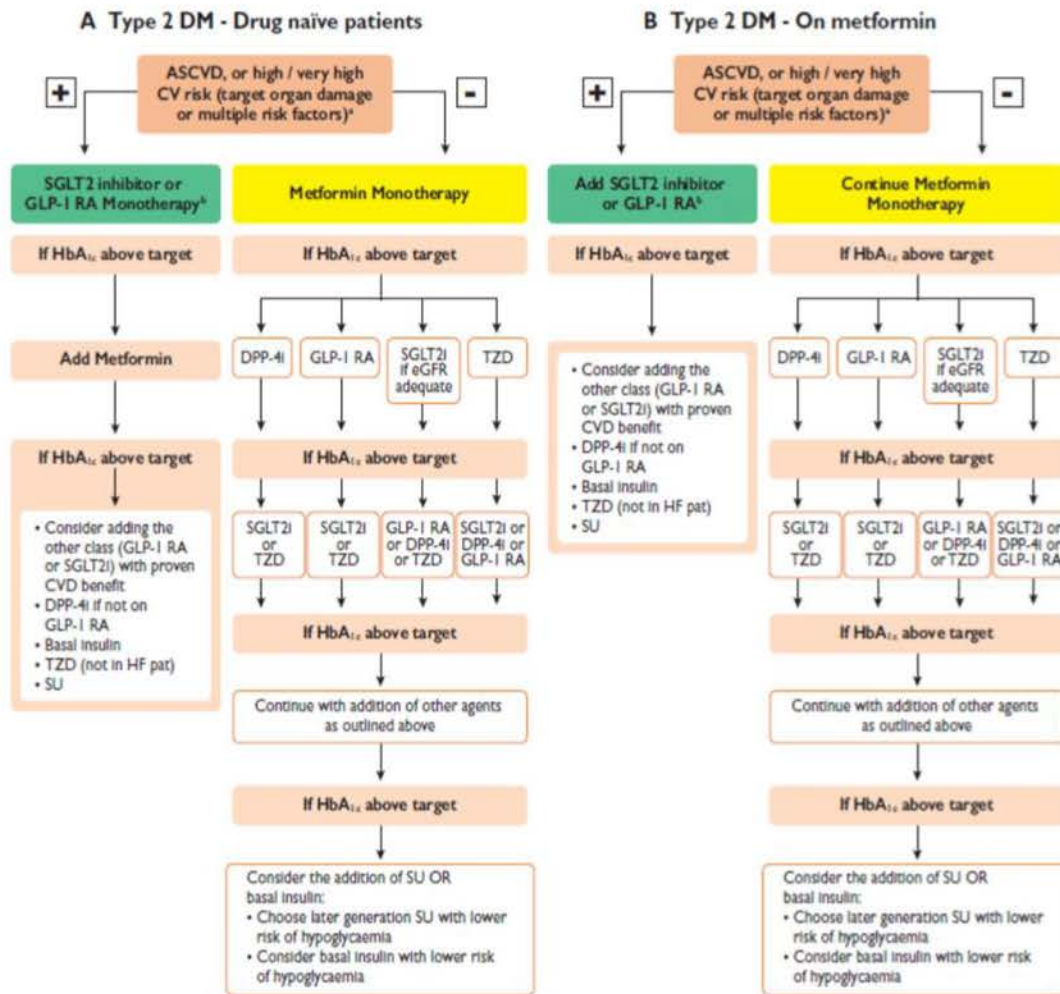
Jednocześnie utrzymany został warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który został wypracowany z Ministerstwem Zdrowia i środowiskiem klinicznym na bazie definicji zawartej w dokumencie 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD<sup>46</sup>.

Tab. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r.<sup>46</sup>

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

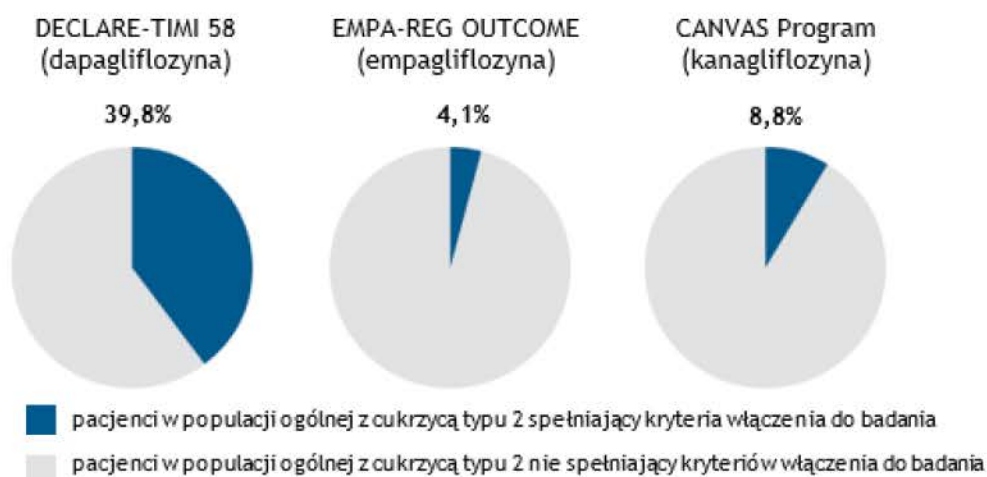
Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią wytycznych European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) z 2019 r.<sup>46</sup>, w myśl których, inhibitory SGLT2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. **na każdym etapie leczenia cukrzycy.** Leki z grupy SGLT-2 zalecane są nawet przed metforminą u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jednak ze względów kosztowych ten etap leczenia nie jest uwzględniony we wniosku refundacyjnym.

Rys. 1. Schemat leczenia w cukrzycy typu 2 wg ESC/EASD z 2019 r.<sup>46</sup>

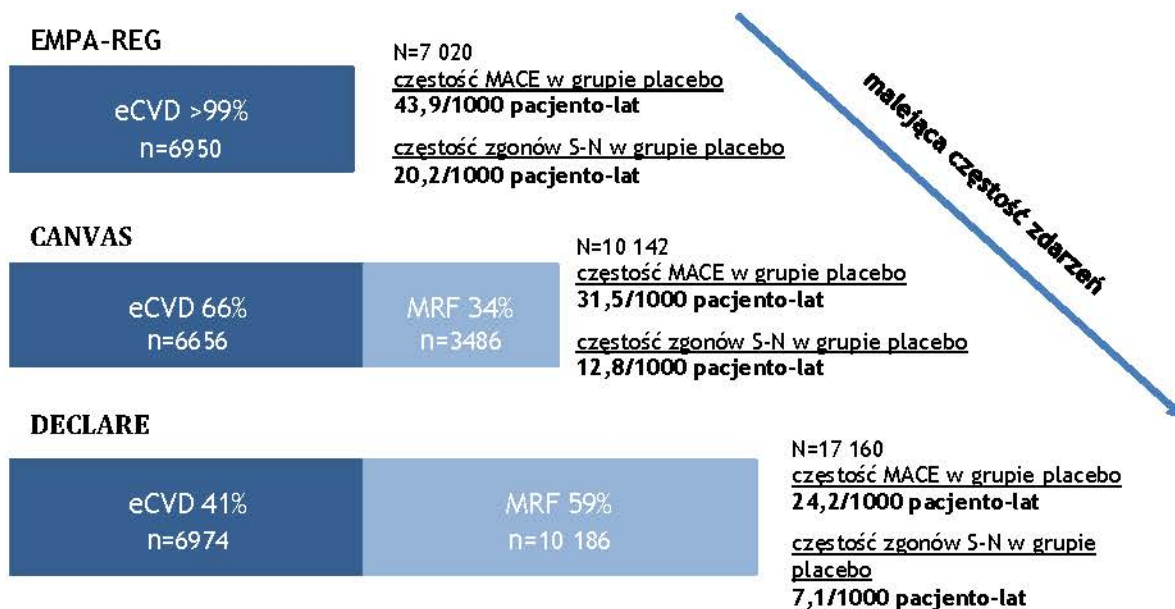


Najwyższa rekomendacja (1A) jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej, jak obrazują to poniższe ryciny.

Rys. 2. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG (empagliflozyna) i CANVAS (kanagliflozyna) w populacji ogólnej.<sup>90</sup>



Rys. 3. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.<sup>1,2,93,94</sup>



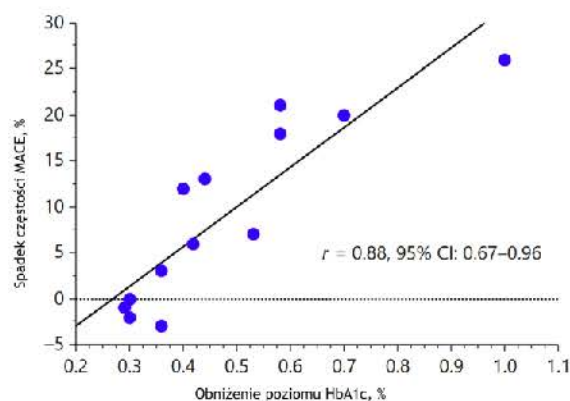
eCVD - rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*); MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factor*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; S-N - sercowo-naczyniowe

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej 8%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż  $HbA1c \leq 7\%$  ( $\leq 53$  mmol/mol)<sup>52</sup>. Pacjenci od tego



poziomu powinni mieć zintensyfikowane leczenie, a czekanie do poziomu  $HbA1c \geq 8\%$  może być uznawane za błąd terapeutyczny. Korelacja pomiędzy częstością poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych a glikemią przedstawiono poniżej (ze spadkiem poziomu  $HbA1c$  jest skorelowany spadek częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych).

Rys. 4. Wykres zależności spadku częstości wystąpienia MACE od obniżenia poziomu  $HbA1c$ .<sup>3</sup>



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

*cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:*

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

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny opiera się na wynikach z opublikowanego w listopadzie 2018 roku badania randomizowanego DECLARE-TIMI-58 odnoszącym się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ocenianej w ramach twardych punktów końcowych w populacji chorych najbardziej odpowiadających praktyce klinicznej (w porównaniu do innych badań oceniających stosowanie konkretnych inhibitorów SGLT2). Tym samym badanie dla dapagliflozyny daje najlepsze podstawy do uogólniania wyników z próby klinicznej na warunki praktyki klinicznej.

Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją badania DECLARE-TIMI 58 (chorzy z cukrzycą typu 2 z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub obecnością

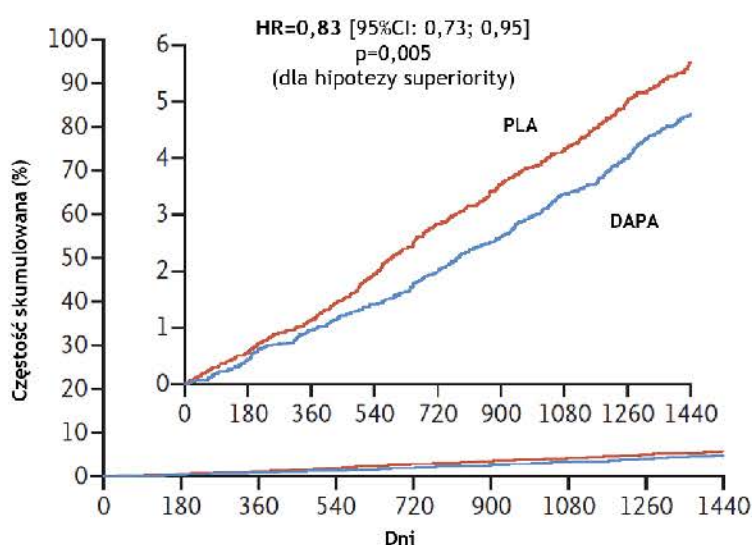
wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>93</sup>) i jest zgodne ze standardami praktyki klinicznej wskazywanymi w wytycznych.

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

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

**Rys. 5. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58.93**

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



Korzyści obserwowane w DECLARE-TIMI 58 w ramach twardych punktów końcowych spowodują zmniejszenie kosztów leczenia, w tym bezpośrednich kosztów związanych z opieką szpitalną i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy).

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

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny będzie również powodowało modyfikację dotychczasowej terapii, w szczególności w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną. Zgodnie z badaniem randomizowanym Wilding 2014<sup>4</sup> obserwowano zmniejszenie dawki przyjmowanej insuliny u chorych przyjmujących dodatkowo dapagliflozynę, w porównaniu do chorych stosujących insulinę z placebo.

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

Analiza w subpopulacji chorych z przebyłym wcześniej zawałem mięśnia sercowego z badania DECLARE-TIMI 58 wykazała większą redukcję ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny; MACE) niż w pełnej populacji. W przypadku takiego zawężenia (do chorych po wyłącznie po zawale serca) oraz próbując zestawiać wyniki z wyniki dla pozostałych leków z tej grupy, wartości HR dla MACE są zbliżone i **wskazują na efekty klasy**. W subpopulacji po zawale serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]).<sup>5</sup> Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach chorych wskazują na wysokie korzyści stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Potwierdzeniem korzyści klinicznych z pojedynczych badań jest metaanaliza opublikowana w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkty końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE-TIMI-58). Wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt nefroprotekcyjny: zmniejszenie o 11% ryzyka wystąpienia MACE (HR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,96], p=0,0014) oraz zmniejszenie o 45% ryzyka postępu chorób nerek (HR=0,55 [95%CI: 0,48; 0,64], p<0,0001).<sup>6</sup>

Inhibitory SGLT-2 zalecane są na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną) w większości wytycznych praktyki klinicznej, m. in. w najnowszych wytycznych europejskich (*European Society of Cardiology* i *European Association for the Study of Diabetes* z 2019 r.) i amerykańskich (*American Diabetes Association* z 2020 r.; *American Association of Clinical Endocrinologists* i *American College of Endocrinology* z 2020 r.).

Podobnie, dapagliflozyna zalecana jest u chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 na wszystkich etapach leczenia (tj. monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów (patrz rozdz. 3.2.3).



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

Dotychczas dostępne terapie (oprócz inhibitorów SGLT-2) nie mają udowodnionego działania kardioprotekcyjnego ani nefroprotekcyjnego w oparciu o duże badania kliniczne<sup>82</sup> i w myśl rekomendacji klinicznych, u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinny być stosowane dopiero w kolejnych liniach leczenia (w przypadku braku kontroli cukrzycy, pomimo stosowanie inhibitora SGLT-2).

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

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

Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny,</li> <li>• hospitalizacje z powodu niewydolności serca,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• udar niedokrwienny,</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),</li> <li>• poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),</li> <li>• rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP);</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• najważniejsze zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością <math>\geq 2\%</math> w którymkolwiek ramieniu badania</li> </ul>
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>

# 1 Cel analizy

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

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

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).<sup>7</sup>

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

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

## 2 Problem zdrowotny

**Cukrzyca** (ang. diabetes mellitus) to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja Światowej Organizacji Zdrowia, ang. World Health Organization, WHO).<sup>8,9,10</sup>

**Cukrzyca typu 2** (ang. Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM; dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM) jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia.<sup>9</sup>

### 2.1 Patogeneza i czynniki ryzyka

Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczą zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny. W wątrobie insulinoporność przejawia się jako nadprodukcja glukozy w fazie bazalnej pomimo hiperinsulinemii na czczo oraz zaburzenie supresji wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na insulinę po posiłku. W tkance mięśniowej insulinoporność objawia się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany i powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej. Chociaż insulinoporność jest uwarunkowana genetycznie, epidemiczny wzrost przypadków cukrzycy obserwowany w krajach, w których dochodzi do niekorzystnych zmian stylu życia, wiąże się z narastaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej. Zarówno otyłość, jak i zmniejszona aktywność fizyczna są stanami odpowiadającymi za insulinoporność, które - jeśli nałożą się na uwarunkowaną genetycznie oporność na działanie insuliny - powodują znaczne obciążenie komórek beta trzustki, zmuszonych zwiększać produkcję insuliny tak, aby przezwyciężyć oporność na działanie tego hormonu. Dopóki komórki beta zwiększają produkcję insuliny na tyle, aby przezwyciężyć insulinoporność, tolerancja glukozy jest prawidłowa. Jednak wraz z upływem czasu wydolność komórek beta zmniejsza się i następuje wzrost wartości początkowo glikemii poposiłkowej, a następnie glikemii na czczo, co prowadzi do rozwoju jawnej cukrzycy. Hiperglikemia i złe wyrównanie metaboliczne mogą dalej obniżać wrażliwość na działanie insuliny, ale głównie to niewydolność komórek beta odpowiada za tempo rozwoju choroby.<sup>11</sup>

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

- starzenie się społeczeństwa (wiek > 45 lat),
- nadwagę (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>),
- otyłość brzuszną (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>),
- brak aktywności fizycznej,
- dietę wysokokaloryczną,
- pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy),



- obciążający wywiad rodzinny,
- palenie papierosów,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- urodzenie dziecka o masie > 4 kg,
- cukrzycę ciężarnych w wywiadzie,
- nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mmHg),
- dyslipidemię (niskie stężenie HDL < 40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów > 250 mg/dl),
- nieprawidłową glikemię na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l),
- upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8-11,0 mmol/l),
- stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne,  $\beta$ -adrenolityki).<sup>12</sup>

## 2.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Najnowsze dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej pokazują, że już 463 mln osób (w grupie wiekowej 20-79 lat) na świecie choruje na cukrzycę (9,3% populacji dorosłych), z czego ponad połowa chorych nie jest zdiagnozowana. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych sięgnie 578 milionów, a w 2045 r. 700 milionów (odpowiednio 10,1% i 10,8% populacji dorosłych). Liczbę zgonów z powodu cukrzycy oszacowano na 4,2 miliona, a całkowite wydatki zdrowotne w związku z cukrzycą na 760,3 miliardy USD (założono, że wydatki te są średnio 2 razy wyższe od liczebności chorych z cukrzycą).<sup>13</sup>

### Epidemiologia

W Europie liczbę chorych (w grupie wiekowej 20-79 lat) na cukrzycę oszacowano na 59, 55 i 58 milionów odpowiednio w 2019, 2030 i 2045 r.<sup>13</sup>

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%.<sup>12</sup> Na świecie cukrzyca typu 2 stanowi ok. 90% przypadków cukrzycy.<sup>13</sup>

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.<sup>14</sup>

Zgodnie z danymi IDF z 2019 r. (dla grupy wiekowej 20-79 lat) w Polsce 1 na 12 osób ma cukrzycę, chorobowość wynosi 8,1% [95%CI: 5,9-21,9] (w kraju) / 6,1% [95%CI: 4,3-22,3] (skorygowana o wiek do porównania między krajami), a liczbę chorych oszacowano na 2 344 600 [95%CI: 1702300-6313700] chorych. Odsetek niezdiagnozowanych chorych oszacowano na 42,2%, liczbę zgonów - na 18 536 a koszt na osobę z cukrzycą - na 923,5 USD.<sup>13</sup>

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej (badanie Witek 2012<sup>15</sup>). W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Na podstawie rejestru wykazano, że cukrzyca typu 2 występowała u 80,9% chorych z cukrzycą.



Tab. 3. Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce.

Grupa wiekowa	15+	18+	20-79
Liczebność populacji w Polsce w 2018 r., tys. <sup>16</sup>	32 545,8	31 475,5	29 055,1
Rozpowszechnienie cukrzycy, %	6,6% (GUS 2016) <sup>17</sup>	9,5% (WHO 2016) <sup>18</sup>	8,1% (IDF 2019) <sup>13</sup>
Rozpowszechnienie cukrzycy, oszacowanie	2 148 023	2 990 173	2 353 463
Częstość występowania cukrzycy typu 2 <sup>15</sup>	80,9%	80,9%	80,9%
Rozpowszechnienie cukrzycy typu 2	1 737 750	2 419 050	1 903 952

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90% do 95% przypadków cukrzycy,<sup>19</sup> można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność - ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

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

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych z cukrzycą typu 2 w latach 2015-2017 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia podanych w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla semaglutynu (OT.4330.9.2019). Według danych NFZ w latach: 2015, 2016, 2017, 2018 (pierwsza połowa) odnotowano odpowiednio 1 899 994, 1 956 594, 1 899 810 i 1 545 185 pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia z cukrzycą insulinoniezależną (rozpoznanie ICD-10 E11). Z kolei wg Prof. dr hab. Doroty Zozulińska-Ziółkiewicz (Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii) liczba chorych na cukrzycę typu 2 wynosi około 2,5 mln.<sup>20</sup>

Tab. 4. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ za lata 2015-2017.<sup>20,21,22</sup>

Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż wg rozpoznania ICD-10:	2015*	2016*	2017**	2018** (pierwsza połowa)
E11 - Cukrzyca insulinoniezależna	1 899 994	1 956 594	1 899 810	1 545 185
Łącznie E11 - Cukrzyca insulinoniezależna i E66 - Otyłość	34 811	38 277	96 317	62 838
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0	10 505	12 897	24 071	15 154

Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż wg rozpoznania ICD-10:	2015*	2016*	2017**	2018** (pierwsza połowa)
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1)	5 204	6 231	27 417	17 867
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących leki z grupy limitowej 14.3	1 081	1 745	4 489	3 083

\*dane uzyskane od NFZ - liczbę pacjentów z rozpoznaniem E11 podano bez podkodów i jako rozpoznanie główne (nie uwzględniono możliwości sprawozdania rozpoznania E11 jako rozpoznania towarzyszącego; \*\* dane pozyskane przez AOTMiT - uwzględniono rozpoznanie E11 wraz z podkodami oraz możliwość sprawozdawania rozpoznania E11 jako głównego i towarzyszącego.

Według raportu<sup>23</sup> Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) z 2019 r. chorobowość cukrzycy w Polsce w 2017 r. wyniosła 8,0%, co stanowi 2,5 mln dorosłych chorych z cukrzycą. Wg NIZP-PZH faktyczna liczba chorych była większa, m. in ze względu na fakt, że niektórzy chorzy nie mają rozpoznanej choroby, co stanowi bardzo poważny problem w zakresie zdrowia publicznego oraz w zakresie finansowym.

**Najnowsze dostępne dane z NFZ z 2019 r. (stan na 05.03.2019 r.)**

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

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

Tab. 5. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018<sup>60</sup>

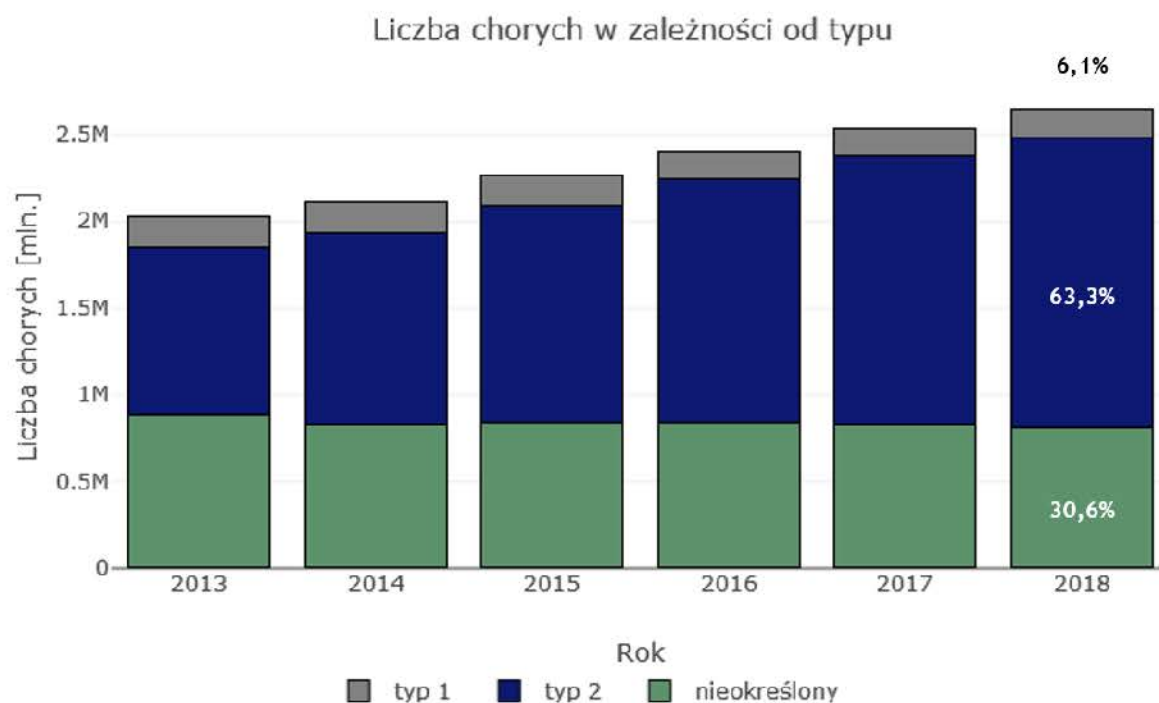
Rok	Liczba pacjentów w tys.	Wzrost rok do roku
2013	2 061,24	5,4%
2014	2 172,92	5,0%
2015	2 280,91	4,9%
2016	2 392,84	4,6%
2017	2 502,08	5,0%
2018	2 626,43	5,4%

Osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży w 2018 r. chorowało 22,0 tys. osób, co stanowiło 3,2% populacji dzieci i młodzieży.<sup>24</sup> Poniżej zebrano dane przedstawione w raporcie NFZ (na podstawie danych NFZ i GUS) odnośnie

występowania cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (w oparciu o dane o udzielonych świadczeniach), w tym standaryzowane względem wieku i płci współczynnik chorobowości.

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

Ryc. 1. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (<http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca>).



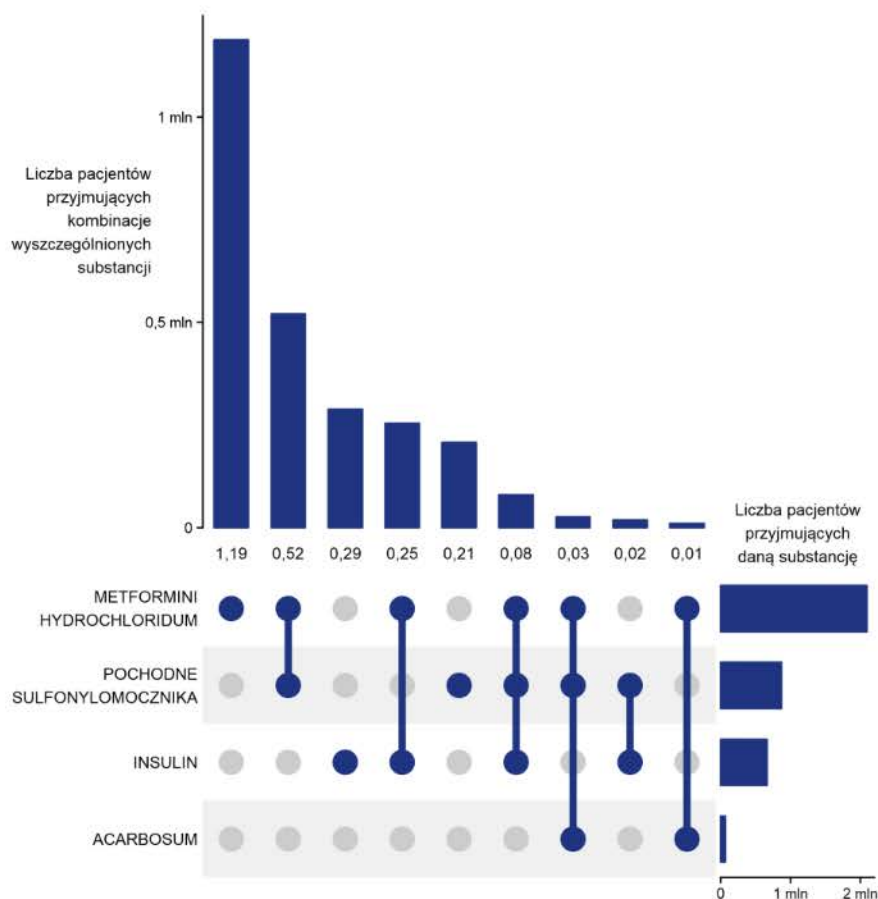
Źródło: opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

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

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

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

Ryc. 2. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.).<sup>60</sup>



Źródło: wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy.<sup>60</sup>

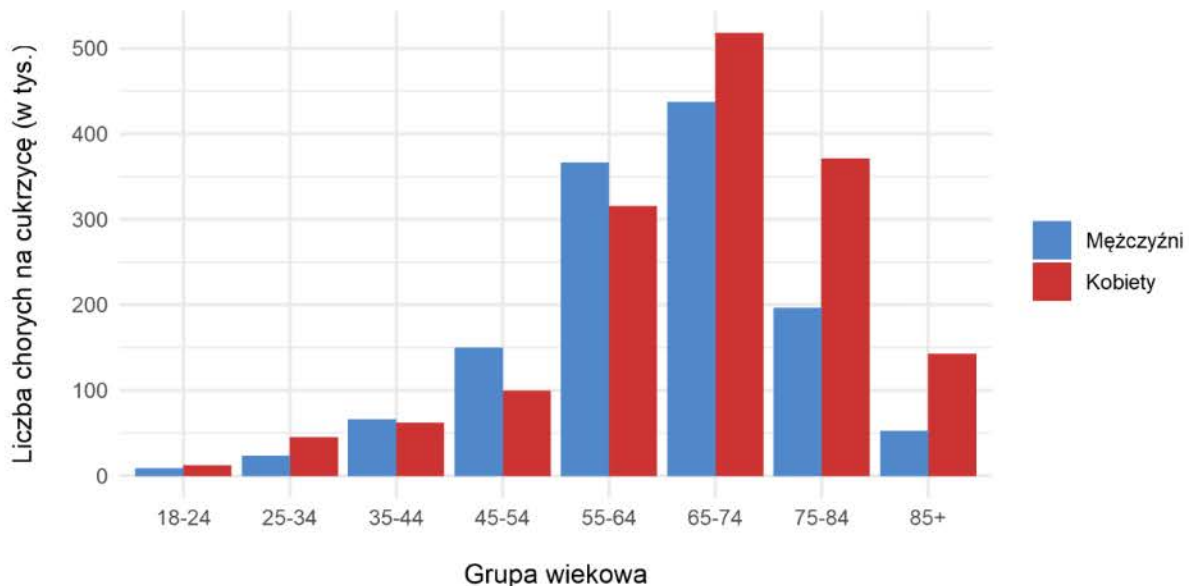
Szczegółowe dane epidemiologiczne przedstawiono poniżej.

Tab. 6. Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).<sup>24</sup>

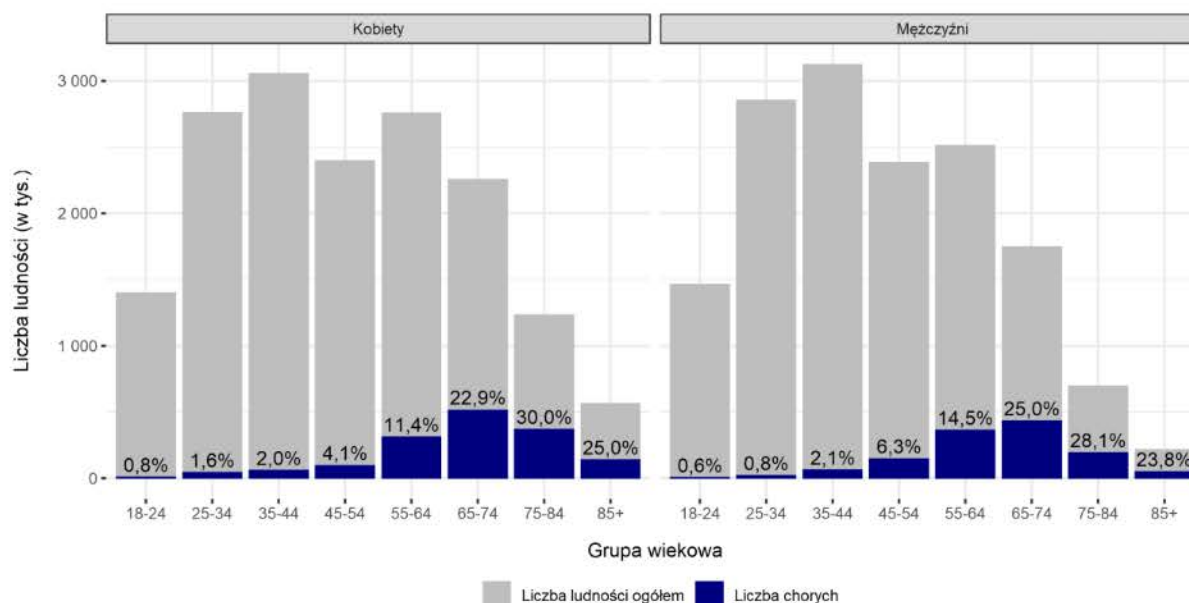
Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem (K/M)	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem (K/M)	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem (K/M)
2013	2 485 (1 397/ 1 088)	7,9%	78,9 (84,9/ 72,3)	77,6 (84,6/ 71,1)
2014	2 550 (1 423/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

K - kobiety, M - mężczyźni.

Wśród dorosłych najliczniejszą grupę chorych na cukrzycę w 2018 r. stanowiła grupa kobiet w wieku od 65 do 74 lat (patrz wykres poniżej). Dla obydwu płci odsetek chorych w całej populacji wzrastał wraz z grupą wiekową aż do 85. r.ż. (patrz kolejny wykres).<sup>24</sup>

Rys. 6. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ).<sup>24</sup>

Rys. 7. Liczba i odsetek dorosłej ludności chorej na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ i GUS).<sup>24</sup>



W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7% - patrz tabela poniżej. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej.<sup>24</sup>

Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę wśród dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).<sup>24</sup>

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

K - kobiety, M - mężczyźni.

Poniżej przedstawiono wyniki prognozy zachorowalności w trzech wariantach: demograficznym, bazującym na zmianach z lat 2013-2018 oraz na zmianach z lat 2017-2018 (wyjaśnienie metodyki przyjętej w wariantach patrz rozdz. 7 raportu NFZ).<sup>24</sup>

Tab. 8 Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę w Polsce dla lat 2019-2025 (na podstawie danych NFZ i GUS).<sup>24</sup>

Rok	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
2019	350,4	355,5	352,5
2020	354,1	364,4	358,4
2021	357,7	373,5	364,3
2022	361,3	382,7	370,2
2023	364,7	392	375,9
2024	368,1	401,5	381,7
2025	371,4	411	387,4

W 2018 r. liczba dorosłych osób, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) wyniosła 2,18 mln. W porównaniu do roku 2013 stanowi to wzrost o 14,2% - patrz tabela poniżej. Wśród osób poniżej 18 r.ż. udzielono świadczeń 15,8 tys. chorym. Recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi zrealizowało w 2018 r. 2,85 mln osób (2,63 mln dorosłych oraz 20,2 tys. dzieci i młodzieży).<sup>24</sup>

Tab. 9. Świadczenia udzielone osobom dorosłym z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) w latach 2013-2018 w Polsce (na podstawie danych NFZ).<sup>24</sup>

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

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia liczba zgonów w 2017 r. w Polsce z powodu cukrzycy wyniosła 6 655 a współczynnik umieralności wyniósł 17,33 zgony na 100 000 osób.<sup>26</sup>

Tab. 10. Umieralność z powodu cukrzycy w Polsce w 2017 r.<sup>26</sup>

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

Jak wspomniano wyżej, w latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (badanie Witek 2012<sup>15</sup>). Charakterystyka chorych w badaniu Witek 2012 wykazała, że 47,9% chorych z cukrzycą typu 2 miało niewystarczająco kontrolowaną glikemię (HbA1c > 7%). Większość chorych (tj. 97,6%) z cukrzycą typu 2, zgodnie z badaniem Witek 2012, stosowała farmakoterapię, a odsetek chorych stosujący dietę i ćwiczenia był niewielki (1,8%). W badaniu analizowano również częstość występowania powikłań cukrzycy typu 2, w tym choroby wieńcowej (41,0%), choroby naczyń mózgowych (11,5%), choroby naczyń obwodowych (11,0%) czy nefropati (10,3%).

### Obciążenie chorobą

W przeddzień Światowego Dnia Cukrzycy obchodzonego 14 listopada, Narodowy Fundusz Zdrowia opublikował raport dotyczący cukrzycy. Cukrzyca stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny. W Polsce problem ten dotyczy 9% populacji, a koszt świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniósł w 2018 r. 1,9 mld zł (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.):<sup>24</sup>

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

Dopłata pacjentów wyniosła w 2018 r. 0,45 mld zł i była o 35% wyższa niż w 2013 r.<sup>24</sup>

Wartość refundacji (recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi) wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł w porównaniu do 2013 r.) a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.).<sup>24</sup>

Z terapii z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej skorzystało w 2018 r. 18,9 tys. chorych (wzrost o 60% w porównaniu do 2013 r.). Są to osoby, którym założono pompę, zrefundowano zestawy infuzyjne do pompy lub zbiorniki na insulinę. Koszt terapii pompowej poniesiony przez NFZ wyniósł w 2018 r. 77,9 mln zł i wzrósł o 51% w odniesieniu do 2013 roku. Dopłaty chorych wyniosły w 2018 r. 5,1 mln zł a w 2014 r. wyniosły 1,9 mln zł.<sup>24</sup>

Od 2018 r. dla osób do 26 r.ż. refundowane są urządzenia wykorzystywane w systemie ciągłego monitorowania glikemii. W okresie marzec 2018-kwiecień 2019 zlecenia na refundacje tych urządzeń zrealizowało 3,1 tys. pacjentów. Refundacja urządzeń przez NFZ w tym okresie wyniosła 16 mln zł, a dopłaty pacjentów 7,2 mln zł.<sup>24</sup>



Do późnych powikłań cukrzycy należą m.in. retinopatia cukrzycowa, niewydolność nerek, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu. Osoby z cukrzycą stanowiły 30-40% pacjentów z niewydolnością nerek, chorobą niedokrwienną serca czy udarem mózgu.<sup>24</sup>

Liczba amputacji u dorosłych osób z cukrzycą wzrosła z 7,1 tys. w roku 2014 do 8,7 tys. w 2018 r. (wzrost o 23%). W przeliczeniu na 1000 osób realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy, liczba amputacji pozostawała na zbliżonym poziomie w latach 2014-2018. W roku poprzedzającym dużą amputację 37% pacjentów nie miało udzielonego żadnego świadczenia z powodu cukrzycy (wg rozpoznania głównego), a 77% pacjentów nie korzystało z poradni diabetologicznej.<sup>24</sup>

W 2018 r. świadczenia finansowane przez NFZ z powodu cukrzycy (z rozpoznaniem głównym) zostały udzielone 1,77 mln dorosłych pacjentów – o 57 tys. więcej niż w roku 2013, co stanowi wzrost o 3,3%. Wartość refundacji udzielonych świadczeń wyniosła w 2018 r. 376,4 mln zł (wzrost o 2,2% w porównaniu do 2013 r.). Średni koszt refundacji świadczeń w przeliczeniu na pacjenta wyniósł w 2013 r. 475 zł, a w 2018 zł 427 zł - patrz tabela poniżej.<sup>24</sup>

**Tab. 11. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy (dorośli) w Polsce (na podstawie danych NFZ).<sup>24</sup>**

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

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability adjusted life-years). Wskaźnik ten wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako utraconych lat życia (ang. Years of Life Lost, YLL) z powodu przedwczesnej umieralności w populacji i lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. Disability adjusted Life Years, YLD) dla osób żyjących z daną jednostką chorobową lub jej skutkami.<sup>25</sup>

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami cukrzycą w 2017 r. w Polsce przyczynił się do utraty 390 848,7 lat życia w zdrowiu (2,89% DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce; wzrost DALY rok do roku w latach 1990-2017 wyniósł średnio 1%)<sup>26</sup> – patrz tabela poniżej.

Tab. 12. RGK - obciążenie chorobą w Polsce w 2017 r. – DALY, YLL, YLD\* (liczba/współczynnik na 100 000 osób).<sup>26</sup>

DALY	YLL	YLD
390 848,7 / 1 018,02	116 826,24 / 304,29	274 022,46 / 713,73

## 2.3 Klasyfikacja

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

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.<sup>10</sup>

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.<sup>27</sup>

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r. przedstawia się następująco:

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

4) cukrzyca ciążowa.<sup>52,10,28</sup>

Zgodnie ze zaktualizowaną klasyfikacją cukrzycy wg raportu WHO z 2019 r. podział cukrzycy przedstawia się następująco:<sup>29</sup>

- 1) cukrzyca typu 1 (bez podtypów);
- 2) cukrzyca typu 2 (bez podtypów);
- 3) hybrydowe formy cukrzycy:
  - powoli ewoluująca cukrzyca u dorosłych z udziałem układu odpornościowego;
  - cukrzyca typu 2 podatna na ketozę;
- 4) inne określone typy:
  - cukrzyca monogenowa;
  - defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β;
  - defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny;
  - choroby trzustki;
  - choroby układu dokrewnego;
  - wywołane lekami;
  - choroby infekcyjne;
  - rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
  - inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- 5) cukrzyca niesklasyfikowana gdzie indziej (kategoria tymczasowa)
- 6) hiperglikemia po raz pierwszy wykryta podczas ciąży
  - cukrzyca w ciąży;
  - cukrzyca ciążowa.

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 wyróżniono następujące typy cukrzycy.<sup>30</sup>

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

## 2.4 Objawy

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

- wzmożone pragnienie (polidypsja),
- wielomocz (poliuria),
- oddawanie moczu w nocy,
- utrata masy ciała (niewytłumaczona celowym odchudzaniem),
- zmęczenie/osłabienie i senność,
- zwiększona potliwość,

- zwiększony apetyt,
- zaburzenia widzenia i koncentracji,
- upośledzenie gojenia się ran,
- świąd skóry,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne,
- kurcze mięśni.<sup>12,52</sup>

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

Tab. 13. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.<sup>31</sup>

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

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
		hipoglikemizujące
leczenie wyłącznie dieta	nieskuteczne	często skuteczne
remisja	przejściowa	długotrwała

Znaczna hiperglikemia prowadzi do stanów przedśpiączkowych i kwasicy metabolicznej. Czasami do kwasicy mleczanowej może także dochodzić u chorych leczonych metforminą po spożyciu alkoholu lub przy jej zastosowaniu mimo istniejących przeciwwskazań, tj. niewydolności nerek, czy uszkodzenia wątroby.<sup>12</sup>

Cukrzyca typu 2 w początkowym okresie ma przebieg pozornie bezobjawowy (ponad 50% przypadków) lub łagodny. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach stopniowo narastającej hiperglikemii. Objawami klinicznymi późnych powikłań cukrzycy są zaburzenia widzenia w przebiegu zaawansowanej retinopatii, niema choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, zawał, miażdżyca, udar, niewydolność nerek, polineuropatia i wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a w końcu zespół stopy cukrzycowej. Ten ostatni występuje dość często, bo u 6-10% chorych na cukrzycę i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce.<sup>12</sup>

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

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

i dotyczyły w sumie 510,6 tys. dorosłych pacjentów, czyli ok. 74,7% wszystkich dorosłych pacjentów, którym udzielono świadczenie z powodu cukrzycy i sprawozdano rozpoznanie współistniejące.<sup>24</sup>

## 2.5 Historia naturalna

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek B. W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki B. Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw

wydzielniczych komórek B. Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek B jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może się długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek B zaczynają się wyczerpywać, skutecznym jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinowrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek B jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.<sup>10</sup>

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy:

- ostre - zagrażające życiu zaburzenia metaboliczne wynikające zwykle z opóźnień, błędów lub szczególnych utrudnień w leczeniu; duże znaczenie w ich powstaniu mają np. ostre infekcje, urazy, stosowanie leków diabetogennych, są to więc stany i choroby wymagające nowych adaptacji metabolicznych,
- przewlekłe - powstające w wyniku długotrwałego, patogenicznego działania hiperglikemii na układ naczyniowy, nerwowy, a także - w mniejszym stopniu - na inne narządy i układy.<sup>32</sup>

### **Ostre powikłania cukrzycy**

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

- cukrzycowa kwasica i śpiączka ketonowa,
- nieketonowy cukrzycowy zespół hipermolalny,
- kwasica i śpiączka mleczanowa.<sup>32</sup>

Współczesne leczenie cukrzycy, edukacja pacjentów, dostępność do insuliny sprawiły, że ostre powikłania cukrzycy występują coraz rzadziej i w zasadzie nie stanowią podstawowego problemu klinicznego. Natomiast leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy jest w dalszym ciągu przedmiotem bardzo intensywnych badań. W następstwie przewlekłych powikłań u chorych z cukrzycą typu 1 następuje skrócenie życia średnio o 16-20 lat, a u chorych z cukrzycą typu 2 o 4-6 lat. Przewlekłe powikłania cukrzycy są następstwem zaburzeń metabolicznych typowych dla cukrzycy, ale także są wyrazem wpływu innych czynników, nie zawsze związanych z cukrzycą.<sup>33</sup>

Do **przewlekłych powikłań** cukrzycy należą:

- mikroangiopatia cukrzycowa (retinopatia i nefropatia),
- neuropatia cukrzycowa,
- makroangiopatia cukrzycowa (zmiany dotyczą naczyń wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych).<sup>33</sup>

### **Retinopatia cukrzycowa**

Retinopatia występuje u 28-37% chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2. Stwierdzona jest u 90% chorych z cukrzycą typu 1, trwającą ponad 20 lat i u ponad 60% chorych z cukrzycą

typu 2 o podobnym czasie trwania choroby. Retinopatia stanowi główną przyczynę utraty wzroku u osób powyżej 65. roku życia.<sup>33</sup>

### **Nefropatia cukrzycowa**

Wśród chorych na cukrzycę typu 2 częstość tego powikłania występuje u ok. 20%. Uważa się, że nefropatia cukrzycowa jest przyczyną ok. 30% wszystkich przypadków schyłkowej niewydolności nerek.<sup>33</sup>

### **Neuropatia cukrzycowa**

W okresie rozpoznania cukrzycy objawy neuropatii występują u 8% chorych, a w ciągu następnych 25 lat stwierdzana jest u ok. 50% pacjentów. Już u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą występują zaburzenia szybkości przewodzenia, zarówno we włóknach nerwowych czuciowych, jak i ruchowych. Cechą charakterystyczną jest odcinkowa deminalizacja włókien nerwowych.<sup>33</sup>

### **Makroangiopatia cukrzycowa**

Makroangiopatia cukrzycowa obejmuje chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyniową mózgu i chorobę naczyniową nóg. W przeciwieństwie do mikroangiopatii cukrzycowej, której można potencjalnie zapobiegać, makroangiopatia wywiera niekorzystny wpływ na stan zdrowia i czas przeżycia chorych na cukrzycę głównie typu 2. W przeciwieństwie do mikroangiopatii, gdzie niekorzystny wpływ hiperglikemii został jednoznacznie udowodniony, na rozwój makroangiopatii ma niewątpliwie wpływ hiperglikemia oraz inne czynniki, nie zawsze związane z cukrzycą. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 ok. 1/3, a u chorych na cukrzycę typu 2 ok. 3/4 zgonów spowodowane jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Miażdżyca tętnic u pacjentów chorych na cukrzycę wykazuje tendencję do częstszego i bardziej rozlanego występowania w obrębie tętnic obwodowych, szczególnie tętnic wieńcowych i w tętnicach kończyn dolnych. Ryzyko wystąpienia pierwszego zawału u chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 20% i jest takie samo, jak ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych bez cukrzycy; ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych na cukrzycę wzrasta do 45%.<sup>33,34</sup>

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA<sub>1c</sub>, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.<sup>35</sup>

## **2.6 Rokowanie**

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu.<sup>36</sup> Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.<sup>37</sup>

Zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz powikłania sercowo-naczyniowe szczególnie często obserwowane są w przypadku chorych otyłych.<sup>38,39,40</sup> Wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, szczególnie często obserwowany podczas leczenia insuliną, może być czynnikiem obniżającym rokowania, stąd

---

utrata masy ciała u chorych otyłych, uzyskiwana m.in. za pomocą terapii nowymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym dapagliflozyną, obok kontroli glikemii powinna stanowić jeden z głównych celów terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2.

Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniano dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.<sup>10</sup>

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.<sup>41</sup>

Wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy to stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej. W Polsce wskaźnik ten kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy.<sup>42</sup>

## 2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Podstawowym objawem cukrzycy jest podwyższenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia) wynikającym z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.<sup>52</sup>

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

- z nadwagą lub otyłością [BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni)];
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);



- mało aktywnych fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową;
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ( $\geq 140/90$  mm Hg);
- z hiperlipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)];
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników;
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego.<sup>52</sup>

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

- oznaczenie stężenia glukozy przygodnej w przypadku występowania objawów hiperglikemii - jeśli wynosi  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l);
- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl należy 2-krotnie w kolejnych dniach oznaczyć glikemię na czczo; jeśli wyniesie  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) - rozpoznaje się cukrzycę;
- przy braku występowania objawów hiperglikemii i przygodnej glikemii  $\geq 200$  mg/dl należy oznaczyć glikemię na czczo i jeżeli wynosi ona  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l), rozpoznaje się cukrzycę;
- doustny test tolerancji glukozy (ang. oral glucose tolerance test, OGTT) - jeśli jednokrotny lub dwukrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), a także wówczas, gdy przy glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy.<sup>52</sup>

Nie należy stosować do celów diagnostycznych oznaczeń glikemii wykonywanych przy użyciu glukometrów.<sup>52</sup>

Jeżeli u pacjenta dwa testy na rozpoznanie cukrzycy dały sprzeczne wyniki, należy powtórzyć ten test, którego wynik przekracza punkt diagnostyczny.<sup>52</sup>

Obecnie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) do diagnostyki cukrzycy.<sup>52</sup>

## 2.8 Leczenie

W leczeniu cukrzycy typu 2 należy uwzględnić: edukację, dietę, wysiłek fizyczny i farmakoterapię. Postępowanie terapeutyczne powinno być zawsze dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego i uwzględniać: wiek, choroby współistniejące, styl życia, status materialny chorego, a także umiejętność samokontroli oraz motywację do walki z chorobą.<sup>43,52</sup>

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

- leki hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
  - pochodne biguanidu (metformina);
  - leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę (inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy);
  - agoniści receptora GLP-1;
  - inhibitory DPP-4 (gliptyny);
  - agoniści PRAR (pochodne tiazolidynodionu);
  - inhibitory SGLT-2, w tym **dapagliflozyna**.<sup>10,52</sup>

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

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków. Podejmując decyzję o zmianie leczenia, należy uwzględnić cechy danego pacjenta oraz jego preferencje, i wybierając kolejny lek doustny, brać pod uwagę nie tylko jego skuteczność (wpływ na HbA<sub>1c</sub>), ale też ryzyko hipoglikemii u danego chorego, wpływ na masę ciała, możliwe działania uboczne oraz koszt. Pomocne może być określenie aktualnie dominującego mechanizmu patogenetycznego - insulinooporności albo upośledzenia wydzielania insuliny. Na przewagę insulinooporności wskazują: otyłość (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), otyłość brzuszna, zwiększone stężenie insuliny na czczo lub zwiększony wskaźnik insulinooporności [HOMA IR] > 5 pkt.<sup>10</sup>

#### Najważniejsze rekomendacje<sup>52</sup>

Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. [A]

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 bazalną. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-6 miesięcy. [A]

U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i niektórych inhibitorów SGLT-2. [A] Podobnie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze względu na wykazane działanie nefroprotektoryjne, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie flozyn, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania [A].<sup>52</sup>

Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. [E]

Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach jest wskazana u wielu chorych na cukrzycę typu 2. [B]

## Flozyny

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy dapagliflozyna umiejscowiona jest na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (patrz rozdz. 2.9.6).<sup>52</sup>

W pierwszym z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 inhibitory SGLT-2 są zalecane w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy. Inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. W przypadku braku uzyskania pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, w kolejnych etapach również możliwe jest zastosowanie. Na etapie drugim wybór leku powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i niektórych inhibitorów SGLT-2. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie flozyn, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, w następnej kolejności agonistów receptora GLP-1, ze względu na wykazane działanie nefroprotektoryjne obu tych klas leków. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-gamma<sup>52</sup>

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

## 2.9 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2

### 2.9.1 Wytyczne ADA 2020<sup>44</sup>

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. the American Diabetes Association, ADA) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2 z 2020 roku przedstawiono poniżej:

**Tab. 14. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA 2020.**

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2020
Metformina zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2 (siła zaleceń A).
Terapia metforminą powinna być kontynuowana dopóki jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana; inne leki, włączając w to insulinę, powinny być dołączane do terapii metforminą (siła zaleceń A).

**Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2020**

U niektórych pacjentów na początku leczenia można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej w celu przedłużenia czasu do niepowodzenia leczenia (siła zaleceń A).

Należy rozważyć wczesne rozpoczęcie terapii insuliną jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A1c (>10% (86 mmol/mol) lub stężenie glukozy we krwi ( $\geq 300$  mg/dl [16,7 mmol/l]) są bardzo wysokie (siła zaleceń E).

Leczenie powinno być wybierane indywidualnie, po uwzględnieniu współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wpływu na masę ciała, kosztów, ryzyka efektów ubocznych i preferencji pacjenta (siła zaleceń E).

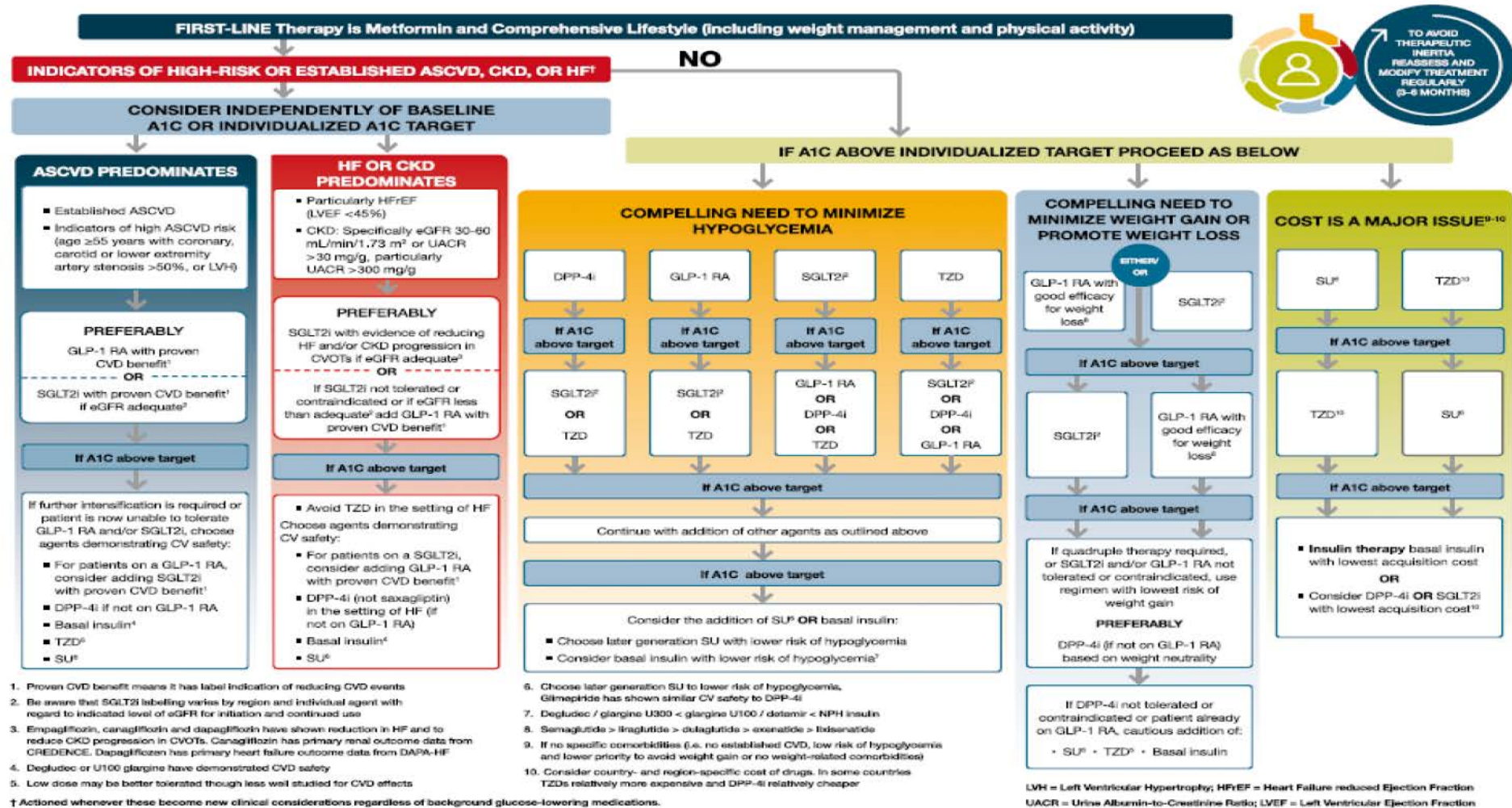
Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, ustaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca, rekomendowane jest stosowanie **inhibitorów SGLT-2** lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy jako część schematu obniżania poziomu glukozy niezależnie od A1C i biorąc pod uwagę czynniki specyficzne dla pacjenta (siła zaleceń A).

U pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają większego obniżenia poziomu glukozy niż może być uzyskane w przypadku stosowania leków doustnych, rekomendowane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 a nie cukrzycy, jeśli jest to możliwe (siła zaleceń B).

Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów terapii (siła zaleceń B).

Schemat leczenia powinien podlegać regularnej ocenie (co 3 - 6 miesięcy) i być dostosowany tak, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zaleceń E).

Rys. 8. Terapia przeciwhiperlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2020.



## 2.9.2 AACE/ACE 2020

Poniżej przedstawiono rekomendacje American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College of Endocrinology (ACE) z 2020 roku w odniesieniu do postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2.<sup>45</sup>

Tab. 15. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg AACE/ACE 2019.<sup>45</sup>

Zalecenia AACE/ACE 2019
<p>Wybór leku powinien zostać dokonany indywidualnie na podstawie charakterystyki leku i cech pacjenta. Cechy leku wpływające na jego wybór obejmują: początkowy poziom HbA<sub>1c</sub>, czas trwania cukrzycy typu 2, obecność otyłości lub nadwagi. Do innych czynników należą: efektywność antyhiperglikemiczna, mechanizm działania, ryzyko indukowania hipoglikemii, ryzyko przyrostu masy ciała i inne działania niepożądane, tolerancja na lek, łatwość stosowania się do zasad przyjmowania leku, koszty, bezpieczeństwo i redukcja ryzyka sercowego, nerkowego i wątrobowego.</p> <p>Wybór terapii zależy od stanu serca, naczyń mózgowych i nerek pacjenta.</p> <p>Terapie skojarzone powinny uwzględniać leki o uzupełniającym mechanizmie działania.</p>
<p>Postępowanie w cukrzycy typu 2:</p> <p><b>Etap I</b> (nowo rozpoznana T2DM i łagodna hiperglikemia, HbA<sub>1c</sub> &lt;7,5% [58 mmol/mol]): zmiana stylu życia + leki przeciwhiperglikemiczne w monoterapii (preferowana MET). Agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 z dowiedzionym korzystnym wpływem na miażdżycową chorobę układu CV i/lub przewlekłą niewydolność nerek stanowią terapie preferowane u pacjentów, u których współwystępują te schorzenia. Innymi alternatywnymi do MET lekami w terapii początkowej są: inhibitory DPP-4, TZD. Inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy, SU/glinidy również mogą być stosowane w monoterapii u wybranych pacjentów.</p> <p>U pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu glikemii po monoterapii metforminą, należy kontynuować leczenie w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z insuliną.</p> <p><b>Etap II</b> (HbA<sub>1c</sub> <math>\geq</math>7,5%-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): zmiana stylu życia + MET lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, TZD, SU/glinidy (zalecana ostrożność). Dostępna jest również terapia skojarzona GLP-1 z insuliną bazową.</p> <p>Chorzy którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych leków hiperglikemicznych (nowo rozpoznana T2DM), powinni rozpocząć terapię od metforminy w połączeniu z innym lekiem i zmianą stylu życia. U chorych z nietolerancją MET należy rozważyć podanie dwóch leków (z innych klas) o uzupełniającym mechanizmie działania.</p> <p><b>Etap III</b> (HbA<sub>1c</sub> <math>\geq</math>7,5% [75 mmol/mol] lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej): zmiana stylu życia + MET lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + <b>jeden z leków wymienionych powyżej</b>.</p> <p><b>Etap IV</b> (HbA<sub>1c</sub> &gt;9,0%*): nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej - należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych.</p>

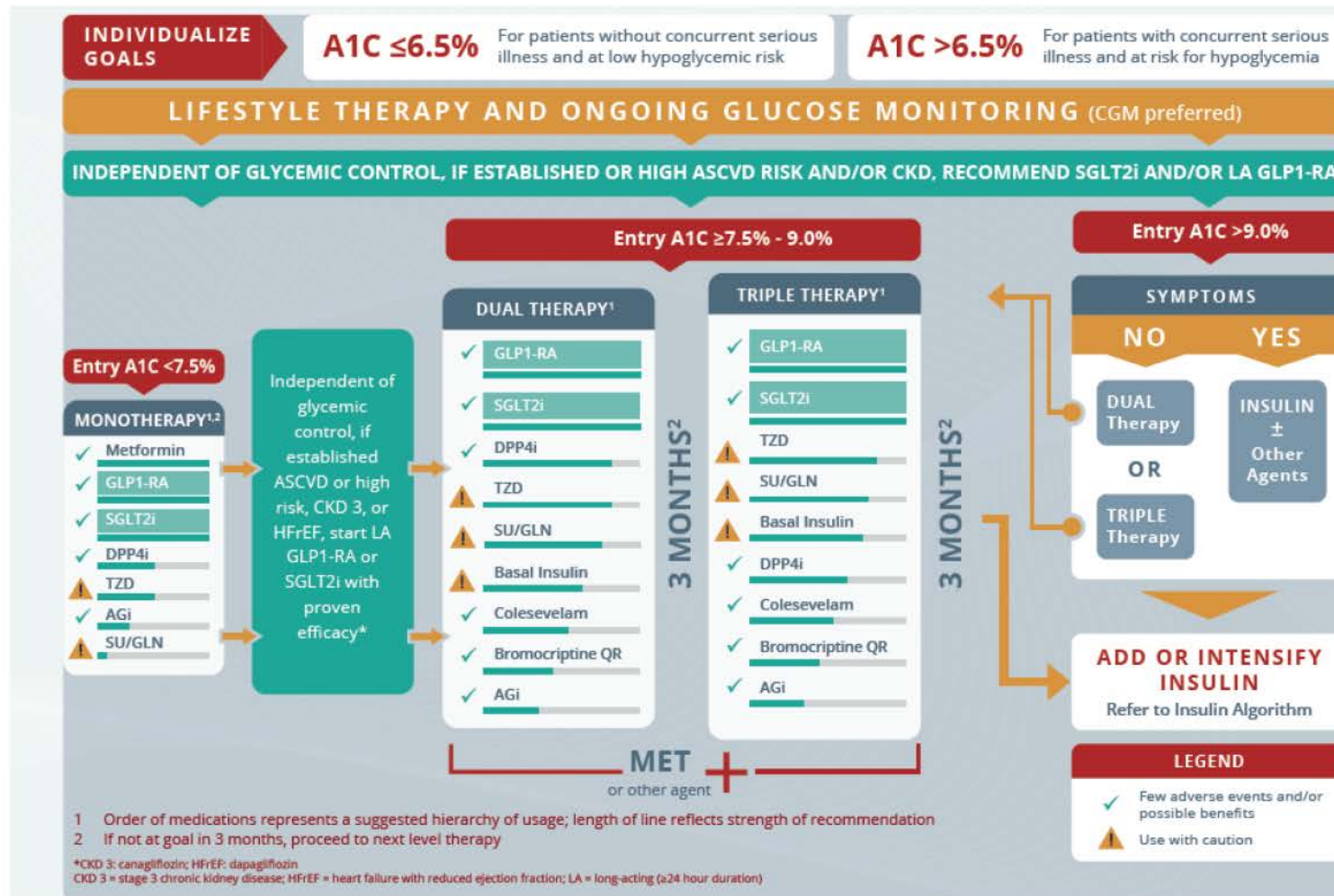
**Zalecenia AACE/ACE 2019**

Jeśli wyjściowy poziom HbA1c > 8,0% i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat (przyjmowanie dwóch leków hiperglikemicznych) szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa. Niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne.

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



Rys. 9. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ACE 2020.<sup>45</sup>





### 2.9.3 Wytyczne ESC i EASD 2019

Poniżej przedstawiono rekomendacje European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) na temat leczenia cukrzycy z 2019 r.<sup>46</sup>

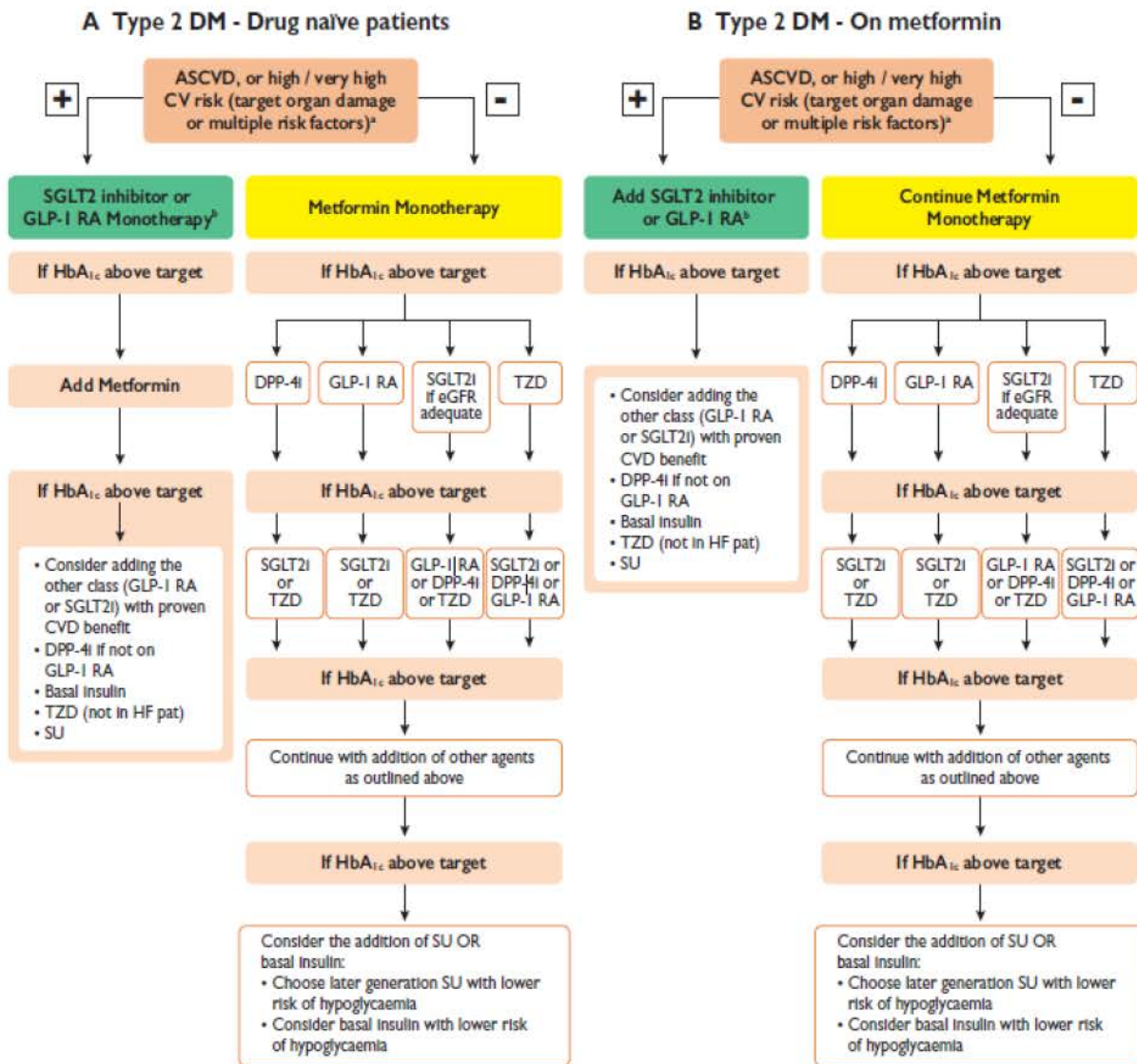
Tab. 16. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ESC/EASD 2019.<sup>46</sup>

Zalecenia ESC/EASD 2019	
<u>Zalecenia dotyczące leczenia obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą</u>	
<b>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</b>	Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).  Empagliflozyna jest zalecana u pacjentów z T2DM i CVD, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).
<b>Agoniści receptora GLP-1</b>	Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).  Liraglutyd jest zalecany u pacjentów z T2DM i CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).
<b>Biguanidy</b>	Metforminę należy rozważyć u pacjentów z nadwagą z T2DM bez CVD i ze średnim ryzykiem CV (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
<b>Insulina</b>	U pacjentów z ACS ze znaczną hiperglikemią (> 10 mmol / L lub > 180 mg / dL) należy rozważyć kontrolę glikemii opartą na insulinie, a cel należy dostosować do chorób współistniejących (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
<b>Tiazolidynediony (glitazony)</b>	Tiazolidynediony nie są zalecane u pacjentów z HF (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).
<b>Inhibitory DPP4</b>	Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem HF (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).
<u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca</u>	
<b>Inhibitory SGLT-2 (flozyny)</b>	Inhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, i dapagliflozyna) zaleca się w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z cukrzycą (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).
<b>Biguanidy</b>	Metforminę należy rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF, jeśli eGFR jest stabilny i > 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).

Zalecenia ESC/EASD 2019	
Agoniści receptora GLP-1	GLP1-RA (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd i dulaglutyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów A).
Inhibitory DPP4	Inhibitory DPP4 sitagliptyna i linagliptyna mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z HF (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).  Inhibitor DPP4, saksagliptyna, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu HF i nie jest zalecany w leczeniu cukrzycy u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).
Insulina	Insulinę można rozważyć u pacjentów z zaawansowaną skurczową HF <sub>rEF</sub> (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C).
Tiazolidynediony (glitazony)	Tiazolidynodiony (pioglitazon i rozyglitazon) są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HF u pacjentów z cukrzycą i nie są zalecane w leczeniu cukrzycy u pacjentów z ryzykiem HF (lub z wcześniejszą HF) (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).
<u>Zalecenia dotyczące zapobiegania i leczenia przewlekłej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą</u>	
ACEI/ARB	Zalecany jest bloker RAAS (ACEI lub ARB) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM, szczególnie w obecności białkomoczu, mikroalbuminurii lub LVH (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).
Inhibitory SGLT-2 (flozyny)	Leczenie inhibitorem SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna) wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i jest zalecana, jeśli eGFR wynosi 30 do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (klasa zalecenia I, poziom dowodów B).
Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA)	Leczenie GLP1-RA liraglutydem i semaglutydem wiąże się z niższym ryzykiem nerkowych punktów końcowych i należy je rozważyć w przypadku leczenia cukrzycy, jeśli eGFR wynosi > 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B).

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

Rys. 10. Schemat leczenia w cukrzycy typu 2.<sup>46</sup>



### 2.9.4 Wytuczne ADA i EASD 2019

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. the American Diabetes Association, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. the European Association for the Study of Diabetes, EASD)<sup>47,48</sup> w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 z 2018 r. i ich aktualizację z 2019 r. przedstawiono poniżej (Tab. 17, Rys. 11).

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

Postępowanie
Rekomendacje ogólne <sup>47</sup>

## Postępowanie

Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy dla większości osób z cukrzycą typu 2.

Stopniowe dodawanie leków obniżających stężenie glukozy (tj. Dodawanie leków do metforminy w celu utrzymania docelowego poziomu HbA1c) jest preferowane w odniesieniu do terapii skojarzonej jako leczenia początkowego.

Wybór leków dodawanych do metforminy opiera się na preferencjach pacjenta i cechach klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność ustalonego ASCVD i innych chorób współistniejących, takich jak HF lub CKD; ryzyko specyficznych działań niepożądanych leków, szczególnie hipoglikemii i przyrostu masy ciała; a także bezpieczeństwo, tolerancję i koszty.

Intensyfikacja leczenia poza podwójną terapią w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga uwzględnienia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, a także obciążenia związane z leczeniem i kosztami.

U pacjentów, którzy potrzebują silniejszego działania obniżającego stężenie glukozy w leku we wstrzyknięciach, agoniści receptora GLP-1 są lepszym wyborem niż insulina. U pacjentów z ekstremalną i objawową hiperglikemią zaleca się stosowanie insuliny.

U pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać docelowych poziomów glikemii na terapii insuliną bazową w połączeniu z lekami doustnymi, leczenie można zintensyfikować za pomocą agonistów receptora GLP-1, inhibitorów SGLT2 lub insuliny poposiłkowej.

Przy wyborze leków obniżających stężenie glukozy należy wziąć pod uwagę dostęp, koszty leczenia i zakres ubezpieczenia.

### Rekomendacje w oparciu o nowe dowody dla wyników sercowo-naczyniowych (CV)<sup>47</sup>

Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 z rozpoznaną ASCVD w ramach leczenia glikemii zalecane są inhibitory SGLT2 lub agoniści receptora GLP-1 o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej.

W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i CKD, z CVD lub bez CVD należy rozważyć zastosowanie inhibitora SGLT2, który zmniejsza postęp CKD lub, jeśli jest przeciwwskazany lub nie jest preferowany, agonistę receptora GLP-1, który zmniejsza progresję CKD.

Wśród pacjentów z ASCVD ze współistniejącą niewydolnością serca (HF) lub jeśli HF jest istotną kwestią, zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2.

### Uszczegółowienie zaleceń dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1<sup>48</sup>

- ogólnie

U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2 w celu zmniejszenia MACE, hHF, zgonu CV lub postępu CKD należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA1c lub zindywidualizowanego celu HbA1c.

- agoniści receptora GLP-1

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

**Postępowanie**

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

**- inhibitory SGLT2**

U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFrEF (EF <45%) lub CKD (eGFR 30 do ≤60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub UACR > 30 mg/g, szczególnie UACR > 300 mg/g) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 w związku z tym, iż poziom dowodów jest najwyższy (na korzyść) dla inhibitorów SGLT2.

Inhibitory SGLT2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFrEF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

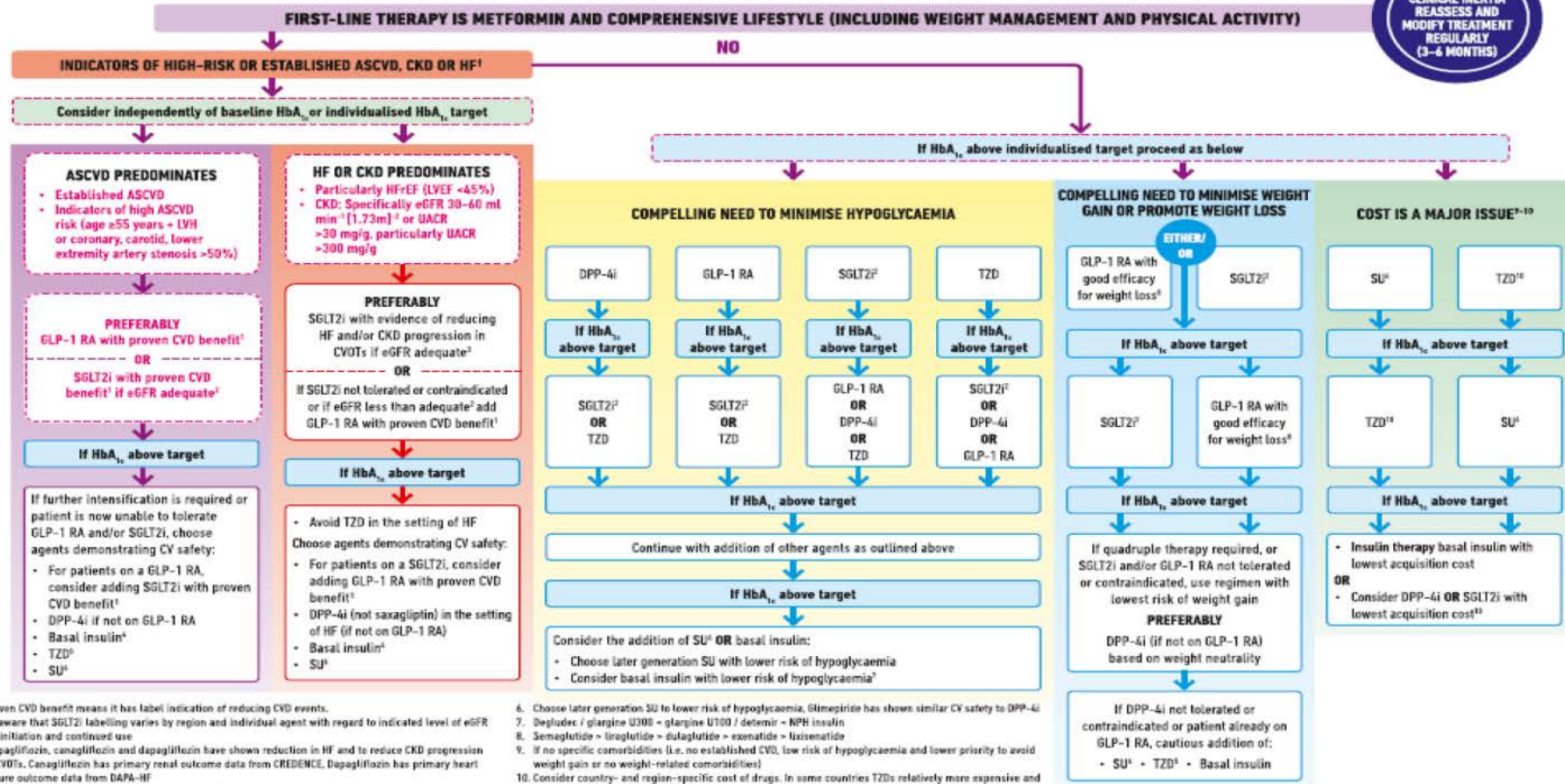
Inhibitory SGLT2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi CKD, hHF, MACE i zgonom CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 z CKD.

Pacjenci z wrzodami stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT2 wyłącznie po starannym zaadresowaniu ryzyka i korzyści oraz kompleksowej edukacji na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacji, i wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.

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

Rys. 11. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD (aktualizacja 2019).

## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.  
 2. Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use.  
 3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE. Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF.  
 4. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety.  
 5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.  
 † Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

4. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycaemia. Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i.  
 7. Degludec / glargine U300 - glargine U100 / detemir - NPH insulin  
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide  
 9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)  
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper.

Updates to the 2018 consensus report are indicated in **magenta** font

LVEF = Left Ventricular Hypertrophy; HFREF = Heart Failure reduced Ejection Fraction  
 UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio, LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction



## 2.9.5 Wytyczne NICE 2019

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) z 2015 roku zaktualizowane w sierpniu 2019 r. uzupełnione w oparciu o aktualne ścieżki terapeutyczne wg NICE.<sup>49,50,51</sup>

Tab. 18. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg NICE 2016.

Etap	Postępowanie
<b>Monoterapia (leczenie początkowe)</b>	<p>W przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia leczenie metforminą.</p> <p>Jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem (przeciwwskazany u konkretnych chorych, w tym z HF lub HF w historii pacjenta) lub sulfonilomocznikiem.</p> <p>Również leczenie inhibitorami SGLT-2 może być odpowiednie dla niektórych osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ertugliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna jest zalecana w monoterapii jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 u osób dorosłych, u których metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, a sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, tylko jeśli w innym przypadku zalecany byłby inhibitor DPP - 4 i sulfonilomocznik lub pioglitazon nie są odpowiednie. W przypadku możliwości wyboru (wg pacjenta i klinicysty) pomiędzy ertugliflozyną, kanagliflozyną, dapagliflozyną i empagliflozyną należy wybrać najtańszą.</li> </ul>
<b>Terapia podwójna</b>	<p>Pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznika, SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych).</p> <p>Jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana a stosowane leczenie początkowe nie przynosi efektu, należy rozważyć terapię podwójną za pomocą: inhibitora DPP-4 i pioglitaznu (przeciwwskazany u konkretnych chorych), inhibitora DPP-4 i sulfonilomocznika lub pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznika. Również leczenie inhibitorami SGLT-2 może być odpowiednie dla niektórych osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana.</p>
<b>Terapia potrójna</b>	<p>W przypadku braku kontroli poziomu glukozy rozważyć:</p>

Etap	Postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię potrójną: metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilomocznik albo metformina, pioglitazon (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznik,</li> <li>• insulinoterapię.</li> </ul> <p>Leczenie inhibitorami SGLT-2 może być odpowiednie dla niektórych osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana.</p> <p>Jeśli potrójne leczenie metforminą i 2 innymi doustnymi lekami (patrz wyżej) nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć terapię skojarzoną z metforminą, pochodną sulfonilomocznika i GLP-1 RA u dorosłych z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup> i oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości lub</li> <li>• z BMI &lt; 35 kg/m<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub</li> <li>○ w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała.</li> </ul> </li> </ul> <p>Kontynuacja leczenia agonistami receptora GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 mies. uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja HbA1c o min. 1 p.p.,</li> <li>• redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.</li> </ul> <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i agonisty receptora GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>W wybranych przypadkach również na tym etapie leczenia można rozważyć terapię trójlekową z zastosowaniem jednego z inhibitorów SGLT-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ertugliflozyna z MET i inhibitorem DPP4 jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 u osób dorosłych, gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, tylko jeśli: choroba jest niekontrolowana za pomocą metforminy i inhibitora DPP-4 oraz sulfonilomocznik lub pioglitazon nie są odpowiednie (w przypadku możliwości wyboru (wg pacjenta i klinicysty) pomiędzy ertugliflozyną, kanagliflozyną, dapagliflozyną i empagliflozyną należy wybrać najtańszą).</li> <li>• Empagliflozyna/kanagliflozyna w potrójnym schemacie leczenia jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 w połączeniu z: MET i SU lub MET i TZD.</li> <li>• Dapagliflozyna w potrójnym schemacie leczenia jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, tylko w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</li> </ul>



Etap	Postępowanie
	<p>U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, i jeśli podwójna terapia 2 doustnymi lekami (patrz pierwsza intensyfikacja, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana) nie spowodowała wystarczającej kontroli HbA1c (poniżej indywidualnie ustalonego progu intensyfikacji), należy rozważyć leczenie oparte na insulinie (patrz niżej).</p>
<b>Insulinoterapia</b>	<p>W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub brakiem tolerancji).</p> <p>Należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperglykemicznych.</p> <p>Insulinoterapię można rozpocząć od:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby,</li> <li>• insuliny NPH i insuliny krótko działającej (przy HbA1c <math>\geq 9,0\%</math>) podawanych oddzielnie lub jako wstępnie zmieszane preparaty (dwufazowe) insuliny ludzkiej,</li> <li>• alternatywnie z wykorzystaniem długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny - wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę,</li> <li>○ tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii,</li> <li>○ chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru,</li> </ul> </li> </ul> <p>Zalecane jest rozważenie stosowania wstępnie zmieszanych preparatów zawierających krótko działające analogi insulin raczej niż wstępnie zmieszanych preparatów zawierających preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chory preferuje zastrzyki bezpośrednio przed posiłkiem,</li> <li>• hipoglikemia jest problemem,</li> <li>• poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach,</li> </ul> <p>Zalecane jest rozważenie zmiany insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• które nie osiągnęły docelowej wartości HbA1c ze względu na znaczącą hipoglikemię,</li> <li>• które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA1c,</li> <li>• które nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób</li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<p>bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długo działającymi analogami insuliny,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• które wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długo działającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków.</li> </ul> <p>Leczenie kombinacjami leków, w tym inhibitorami SGLT-2, może być odpowiednie dla niektórych osób z cukrzycą typu 2 - do opcji leczniczych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• empagliflozyna / kanagliflozyna/ dapagliflozyna + insulina ± inne leki stosowane w cukrzycy.</li> </ul> <p>Nie zaleca się ciągłego podskórnego wlewu insuliny w leczeniu osób z cukrzycą typu 2.</p>
<b>Terapia ratunkowa</b>	<p>Jeśli u osoby dorosłej z cukrzycą typu 2 występuje objawowa hiperglikemia, należy rozważyć zastosowanie insuliny (patrz leczenie na bazie insuliny) lub pochodną sulfonilomocznika i ocenić leczenie po osiągnięciu kontroli stężenia glukozy we krwi.</p>

## 2.9.6 Wytyczne PTD 2019<sup>52</sup>

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r. obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego oraz terapię farmakologiczną. Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe - obejmuje obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwplatekcyjne itd.

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

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągana docelowa dla danego pacjenta wartość HbA<sub>1c</sub>, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów.

Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy także kierować się ich wpływem na parametry pozaglikemiczne (ryzyko sercowo-naczyniowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.), przestrzegając zasady indywidualizacji leczenia. Dane z dużych randomizowanych badań klinicznych wskazują na redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-

naczyniowej w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.<sup>52</sup>

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r. nie uwzględniają pozytywnego wpływu inhibitorów SGLT2 (w tym dapagliflozyny) na układ sercowo-naczyniowy, w związku z nie przedstawiają zaleceń dotyczących leczenia chorych z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Spodziewana aktualizacja wytycznych w najbliższym czasie najprawdopodobniej będzie uwzględniać inhibitory SGLT2 w analizowanej populacji chorych w myśl najnowszych wytycznych europejskich i amerykańskich (ADA 2020, AACE/ACE 2020, ESC/EASD 2019, ADA/EASD 2019; patrz rozdz. 2.9.1, 2.9.2, 2.9.3, 2.9.4).

Tab. 19. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2019.<sup>52</sup>

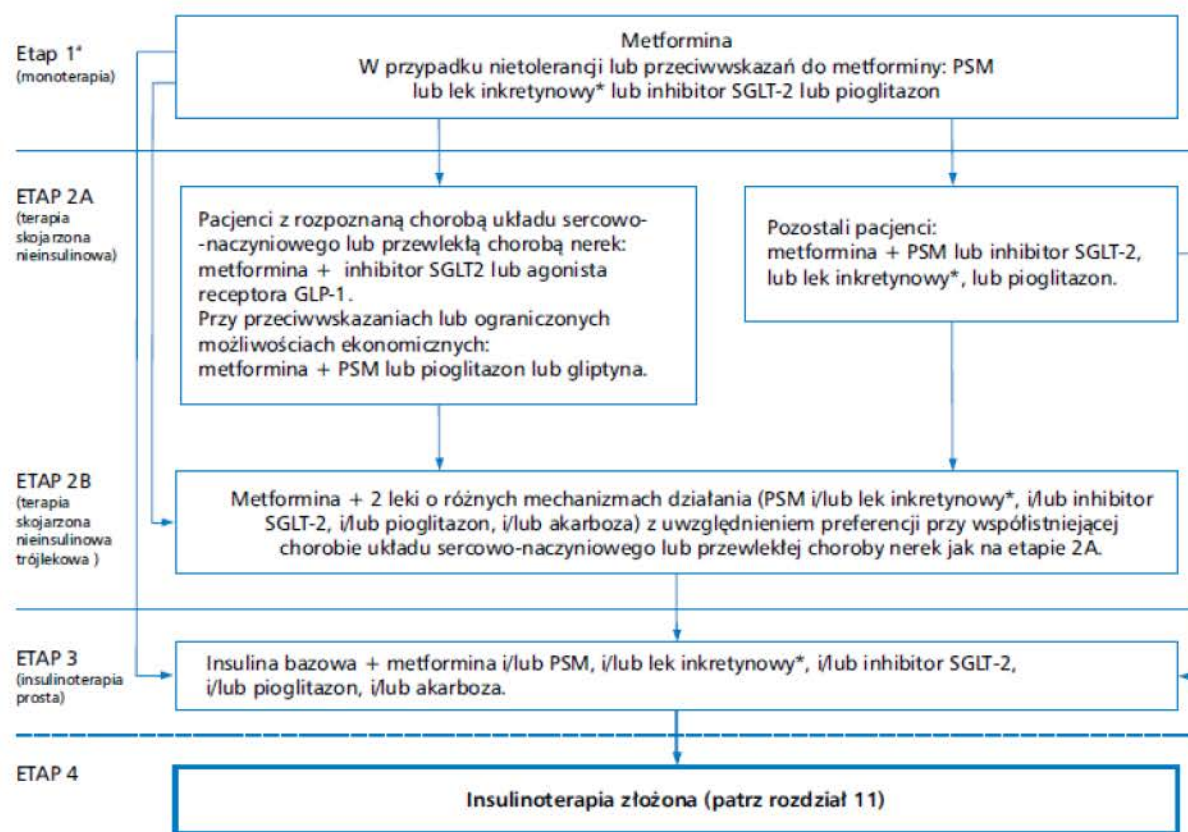
Etap	Postępowanie
<b>I. Monoterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą;</li> <li>• aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;</li> <li>• w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4, lub <b>inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2)</b>, lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i <b>inhibitory SGLT-2</b> powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;</li> <li>• skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.</li> </ul>
<b>II. Terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• etap 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub <b>inhibitora SGLT-2</b>, lub agonisty PPAR-γ;<sup>*</sup></li> <li>• etap 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, <b>inhibitory SGLT-2</b>, agonista PPAR-γ.<sup>**</sup></li> </ul> <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p>
<b>III. Modyfikacja stylu życia i</b>	Zastosowanie insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych <b>leków doustnych</b> lub agonisty

Etap	Postępowanie
<b>insulinoterapia prosta</b>	receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.
<b>IV. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona</b>	Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, glitazonu, flozyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

\* Wybór leku na tym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i niektórych inhibitorów SGLT-2. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie flozyny, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, w następnej kolejności agonistów receptora GLP-1, ze względu na wykazane działanie nefroprotekcyjne obu tych klas leków. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-gamma.;

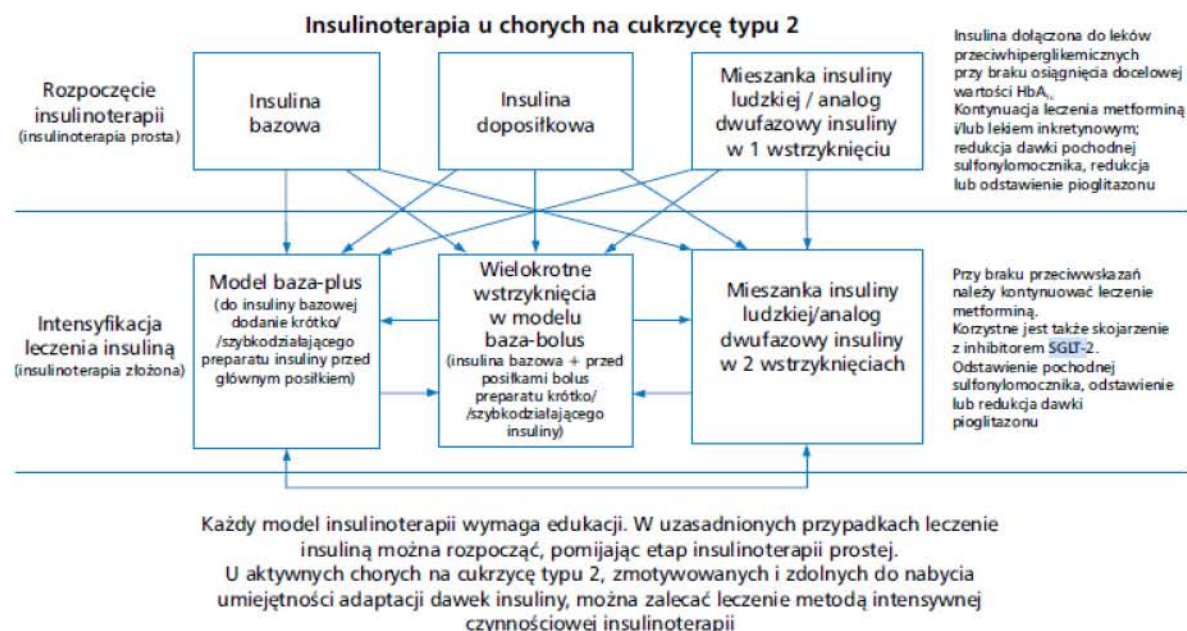
\*\* Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach, co na etapie 2a, oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperlikemicznych.

Rys. 12. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.<sup>52</sup>



lek inkretynowy\*, tj. gliptyna lub agonista receptora GLP-1; zastosowanie leków powinno być zgodne z ChPL

Rys. 13 Insulinoterapia w cukrzycy typu 2.<sup>52</sup>



## 2.9.7 Wytyczne CDA 2018<sup>53</sup>

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

Tab. 20. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg CDA 2018.

Etap	Postępowanie
Leczenie osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podczas diagnozy należy zainicjować zmianę stylu życia (stopień rekomendacji B, poziom 2). Metformina może być stosowana w trakcie diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego w ciągu 3 miesięcy po zmianie stylu życia należy rozpocząć leczenie przeciwhiperglikemiczne w celu redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A). Terapia metforminą stanowi preferowane leczenie I linii z powodu niskiego ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A) oraz długoterminowego stosowania w praktyce klinicznej (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>Jeżeli poziom HbA<sub>1c</sub> jest wyższy niż 1,5% powyżej wartości docelowej w momencie diagnozy, jako terapię I linii należy</li> </ul>

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

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



Etap	Postępowanie
	<p>podawaniem insuliny bolus (stopień rekomendacji C, poziom 3);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć dodanie <b>inhibitora SGLT-2</b> w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A);</li> <li>○ należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperglikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2).</li> <li>• Terapię insuliną bolus można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji A1c oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z rozpoczynaniem pełnego schematu basal-bolus (stopień rekomendacji B, poziom 2).</li> <li>• Należy poinformować chorych z cukrzycą typu 2 stosujących lub rozpoczynających terapię insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i <b>inhibitorów SGLT-2</b> powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• Stosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b> powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> </ul>

## 2.9.8 Wytyczne IDF 2017

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (International Diabetes Federation, IDF) z 2017 roku <sup>54,55</sup>.

Tab. 21. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg IDF 2017.

Etap	Postępowanie
<b>Leczenie początkowe</b>	
<b>Monoterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina. Zaleca się dostosowanie dawki w celu uzyskania najlepszej tolerancji.</li> <li>• W przypadku nietolerancji metforminy należy rozważyć zastosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy, przy czym preferowane są: pochodna sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory α-glukozydazy oraz inhibitory DPP-4.</li> </ul>
<b>Terapia skojarzona</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej metforminą i innym lekiem obniżającym stężenie glukozy w przypadku poziomu HbA1c 1-2% powyżej wartości docelowej.</li> <li>• Preferowane jest stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2.</li> </ul>
<b>Insulinoterapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 z objawami ostrej niewydolności serca zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy.</li> <li>• Rozpoczęcie terapii insuliną zaleca się od zastosowania insuliny bazowej, które może być tymczasowe.</li> <li>• W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną konieczna jest nauka dostosowywania dawki, samodzielnej kontroli i postępowania podczas wystąpienia hipoglikemii.</li> </ul>

### 2.9.9 Wytyczne ACP 2017

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ang. American College of Physicians, ACP) z 2017 roku.<sup>56,57</sup>

Tab. 22. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg. ACP 2017.

Etap	Postępowanie
<b>Monoterapia</b>	ACP zaleca monoterapię metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2 (stopień re-komendacji: silny; wysoka jakość dowodów).

Etap	Postępowanie
<b>Terapia skojarzona</b>	ACP zaleca dodanie pochodnej sulfonilomocznika, tiazolidynodionu, <b>inhibitora SGLT-2</b> lub inhibitora DPP-4 do metforminy w celu poprawy kontroli glikemii, kiedy rozważa się drugą terapię doustną (stopień rekomendacji: słaba; umiarkowana jakość dowodów).

## 2.9.10 Wytyczne SIGN 2017

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

Tab. 23. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg SIGN 2017.<sup>58,59</sup>

Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych 2017
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> 7,0% (53 mmol/mol) u chorych z cukrzycą typu 2 jest zasadny w celu redukcji ryzyka chorób mikrokrążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> 6,5% (48 mmol/mol) może być odpowiedni w diagnostyce. Cel powinien być ustalany indywidualnie w celu zbalansowania korzyści i szkód, w szczególności hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała.
U chorych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć leczenie metforminą w I linii.
Pochodne sulfonilomocznika należy rozważyć jako terapię I linii w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania.
Pochodna sulfonilomocznika powinna być stosowana jako terapia dodana do innego leku doustnego w II linii i może być stosowana jako składnik terapii trójlekowej.
Stosowanie pioglitazonu należy rozważyć w celu obniżenia poziomu HbA <sub>1c</sub> , zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
Pioglitazonu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością serca.
Podczas długotrwałego stosowania pioglitazonu należy uwzględnić zwiększone ryzyko złamań.
Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu obniżenia poziomu HbA <sub>1c</sub> , zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
Stosowanie inhibitorów <b>SGLT-2</b> należy rozważyć jako terapię dodaną do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2.

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

### 2.9.11 Podsumowanie

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

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

Inhibitory SGLT-2 zalecane są na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną) w większości wytycznych praktyki klinicznej, m. in. w najnowszych wytycznych europejskich (*European Society of Cardiology* i *European Association*

for the Study of Diabetes z 2019 r.) i amerykańskich (*American Diabetes Association* z 2020 r.; *American Association of Clinical Endocrinologists* i *American College of Endocrinology* z 2020 r.) - patrz tabela poniżej..

Tab. 24. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego SGLT-2
ADA 2020	SGLT-2 zalecane są u chorych z ASCVD lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, HF lub z CKD.
AACE/ACE 2020	SGLT-2 na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną; preferowane u chorych z ASCVD i CKD).
ESC/EASD 2019	SGLT zalecane są u chorych z CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, a także z CKD, jeśli eGFR wynosi 30 do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
ADA/EASD 2019	SGLT-2 zalecane są w schemacie INS + OADs + SGLT-2 oraz u chorych z HF lub z CKD.
NICE 2019	SGLT-2 są zalecane w szczególnych przypadkach na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną).
PTD 2019	SGLT-2 na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną).
CDA 2018	stosowanie SGLT-2 należy rozważyć jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu oraz insulinoterapii.
IDF 2017	SGLT-2 zalecane są w terapii skojarzonej.
ACP 2017	Terapia skojarzona: zaleca się dodanie SU, SGLT-2 lub DPP-4 do MET.
SIGN 2017	Stosowanie SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodaną do MET, u chorych z chorobą CV.

CKD - przewlekła choroba nerek.

## 2.10 Definicja populacji docelowej (P)

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych),
- możliwości dodania dapagliflozyny do terapii insuliną (a nie ograniczenie do pacjentów przed włączeniem insuliny) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c  $\geq 8\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ).

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią wytycznych European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) z 2019 r.<sup>46</sup>, jako klasa leków są rekomendowane jako terapia pierwszego wyboru u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **na każdym etapie leczenia cukrzycy**.

Najwyższa rekomendacja (1A) jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomom hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA1c 8%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne<sup>52</sup> ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż **HbA1c 7% ( $\leq 53$  mmol/mol)**.

### 2.10.1 Liczebność populacji docelowej

Najbardziej wiarygodne dane na temat cukrzycy przedstawiono w raporcie NFZ,<sup>60</sup> na podstawie których oszacowano liczbę dorosłych (zgodnie z ChPL dapagliflozyna stosowana jest u dorosłych pacjentów<sup>71</sup>; u młodych osób występuje zazwyczaj cukrzyca typu 1) pacjentów stosujących farmakoterapię 2 w I i II roku analizy - patrz tabela poniżej. Liczbę dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię oszacowano na **2 956,25 tys. w 2021 roku i 3 068,40 tys. w 2022 roku** (punkt wyjścia do dalszych oszacowań).

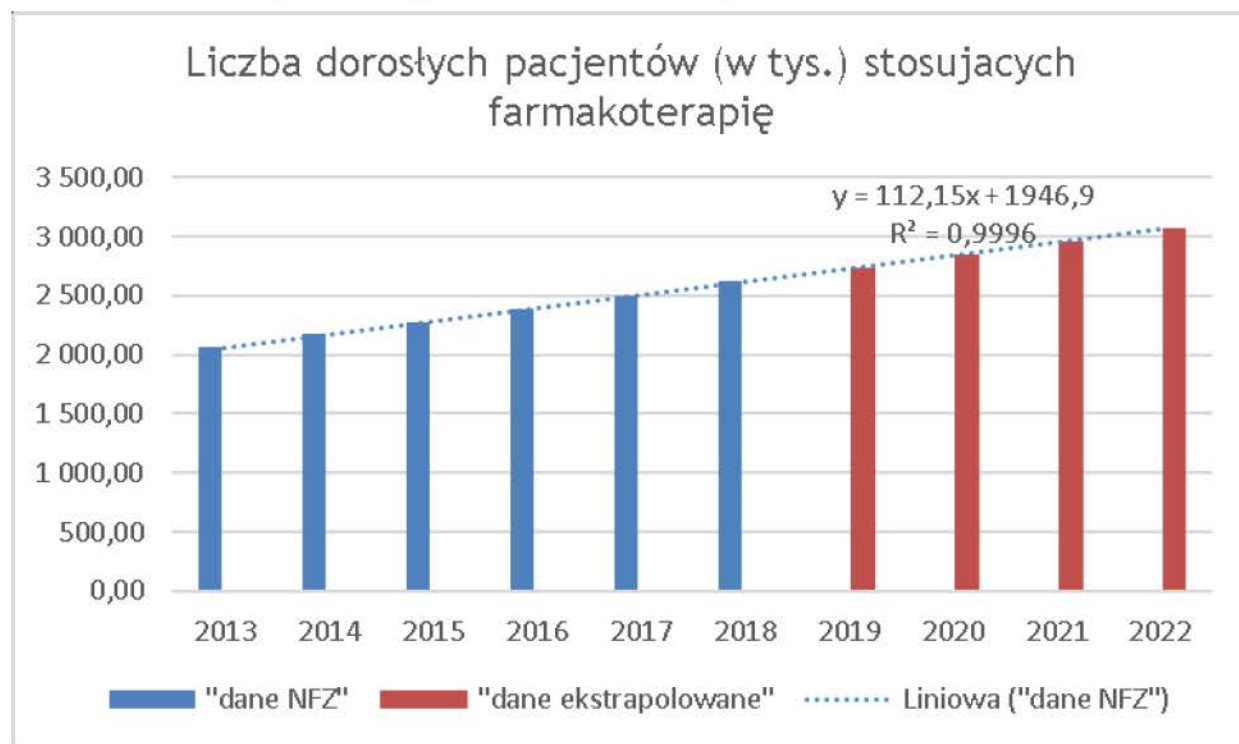
Tab. 25. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię\* - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2022.<sup>60</sup>

Rok	Liczba pacjentów w tys.	Źródło
2013	2 061,24	Raport NFZ, tabela 4.3 <sup>60</sup>

Rok	Liczba pacjentów w tys.	Źródło
2014	2 172,92	
2015	2 280,91	
2016	2 392,84	
2017	2 502,08	
2018	2 626,43	
2019	2 731,95	Dane ekstrapolowane wg trendu liniowego uzyskanego w oparciu o dane z poprzednich lat (pochodzące z raportu NFZ)**
2020	2 844,10	
2021	2 956,25	
2022	3 068,40	

\*metformini hydrochloridum, pochodne sulfonilomocznika, insulinę, akarbozę i inne; \*\*  $y = 112,15x + 1946,9$ .

Ryc. 3. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2022.<sup>60</sup>

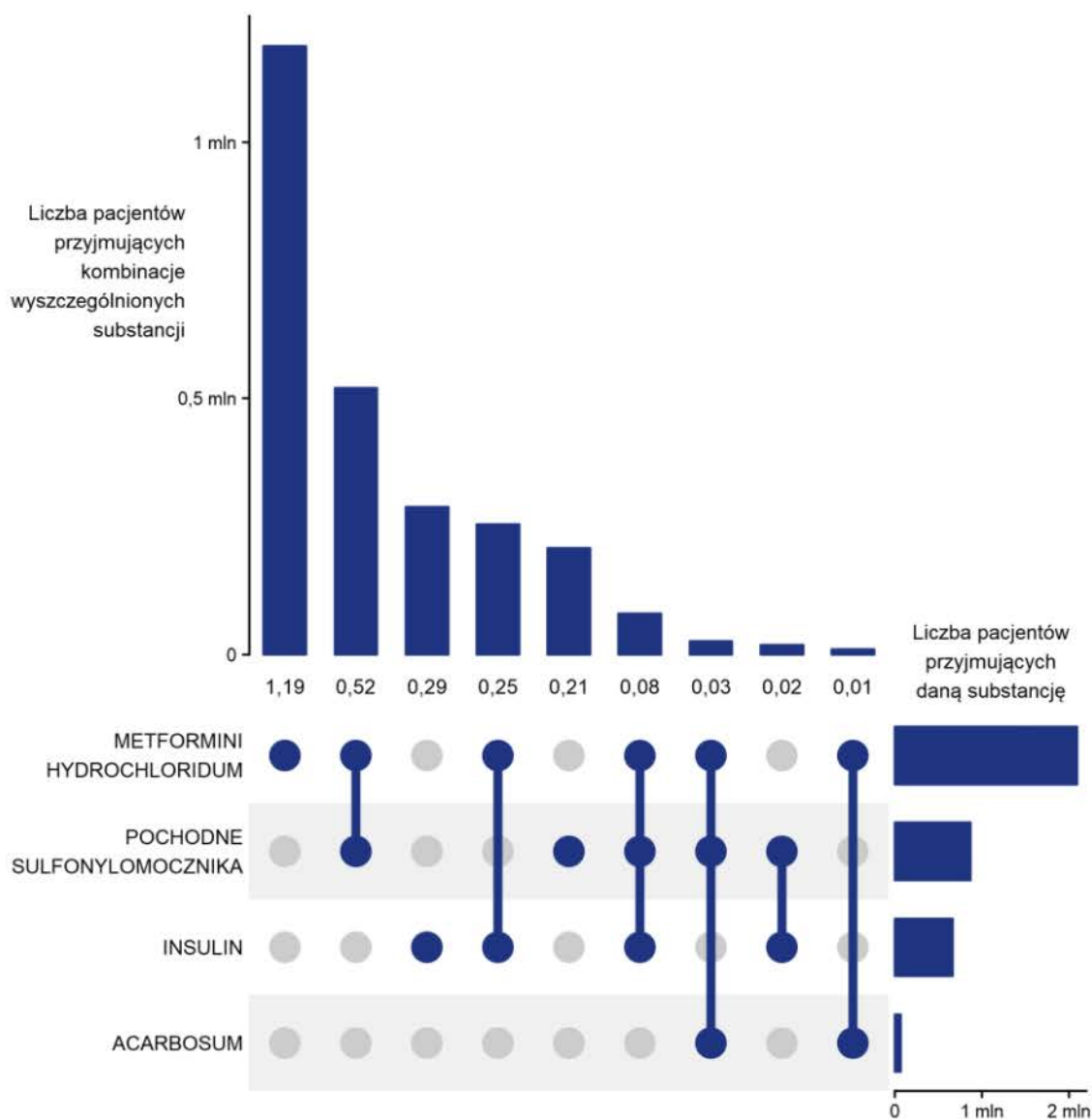


### Chorzy z cukrzycą typu 2

Z liczby chorych z cukrzycą stosujących chemioterapię odjęto chorych leczonych samą insuliną (w oparciu o dane z raportu NFZ, patrz wykres poniżej<sup>60</sup>), zakładając, że odpowiadają oni chorym z cukrzycą typu 1 (założenie upraszczające). W efekcie **odsetek chorych z cukrzycą typu 2 wyniósł 88,85%**, co zgadza się z danymi epidemiologicznymi z różnych źródeł (patrz rozdz. 2.2 w Analizie problemu decyzyjnego).



Ryc. 4. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.).<sup>60</sup>



Źródło: wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy.<sup>60</sup>

Tab. 26. Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 (raport NFZ<sup>60</sup>).

Parametr	Wartość
odsetek chorych z cukrzycą typu 2	88,85%*

\* oszacowano w oparciu o dane z raportu NFZ<sup>60</sup> (stosunek liczby chorych po odjęciu monoterapii INS do wszystkich chorych); dotyczy on 2018 r., jednak uproszczająco przyjęto, że odsetek ten nie będzie się zmieniał.

**Chorzy z eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z [GFR] < 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min.<sup>71</sup> Wartość GFR < 60 ml/min wskazuje na niewydolność nerek, która z kolei odpowiada ostatnim fazom rozwoju nefropatii cukrzycowej.<sup>61</sup>

W wyniku przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań dotyczących odsetka chorych eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (lub < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce, w związku z czym poszukiwano badań, w których raportowano częstość występowania nefropatii. Ostatecznie zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne, w których raportowano częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce - patrz tabela poniżej.

Podejście to zostało wykorzystane w szacowaniu populacji docelowej we wcześniejszym zleceniu dla dapagliflozyny, tj. 36/2019.<sup>62</sup>

Uwzględnienie odsetka chorych z nefropatią w analizie w ramach szacowania docelowej populacji jest założeniem konserwatywnym i może być związane z przeszacowaniem populacji docelowej (definicja nefropatii jest szersza i obejmuje również chorych bez obniżonego eGFR).

**Tab. 27. Częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce.**

Parametr	Sieradzki 2006 <sup>63</sup>	Bała 2011 <sup>64</sup> (ARETAEUS)	Witek 2012 <sup>65</sup>	Andel 2008 <sup>66</sup> (DEPAC)
liczba pacjentów, N	1 369	1 714	6 119	8 231
wiek, lata, średnia	61,6	60,0	63,8	62,2
czas trwania T2DM, lata, średnia	-	<0,9	9,7	10,2
typ opieki	podstawowa (POZ) specjalistyczna	podstawowa (POZ) specjalistyczna	specjalistyczna	specjalistyczna
nefropatia, %	6,0	7,4	10,3	25,3

W badaniu Sieradzki 2006 oraz ARETAEUS analizowano pacjentów znajdujących się pod opieką POZ lub specjalistyczną, natomiast w badaniach Witek 2012 i DEPAC - wyłącznie pod opieką specjalistyczną. Założono, że pacjenci znajdujący się pod opieką POZ lub specjalistyczną to chorzy ze stosunkowo wczesną cukrzycą typu 2 leczeni za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych (zwłaszcza, że w badaniu ARETAEUS średni czas trwania T2DM nie przekraczał 1 roku), natomiast pacjenci znajdujący się wyłącznie pod opieką specjalistyczną - chorzy z zaawansowaną cukrzycą typu 2 leczeni insuliną.

W związku z powyższym przyjęto, że nefropatia u chorych leczonych za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych występuje u średnio 6,8% (średnia ważona z badań Sieradzki 2006 i

ARETAEUS) a u chorych leczonych insuliną występuje u średnio 18,9% (średnia ważona z badań Witek 2012 i DEPAC). Tym samym, pacjenci kwalifikujący się do leczenia dapagliflozyną (tj. bez nefropatii) stanowią **93,2%** chorych z wczesną cukrzycą przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe, a w przypadku chorych zaawansowanych leczonych insuliną - **81,1%**.

Tab. 28. Odsetek chorych z GFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przyjęty w analizie.

Terapia	1 OAD	OADs	INS*
Udział	93,2%*	93,2%*	81,1%**

\* w oparciu o średnią ważoną z badań Sieradzki 2006 i ARETAEUS; \*\* w oparciu o średnią ważoną z badań Witek 2012 i DEPAC.

### Odsetek chorych leczonych 1 OAD/OADs/INS+OAD

Dane z raportu NFZ przedstawione na powyższym wykresie posłużyły również do rozbicia populacji na subpopulacje chorych w zależności od leczenia, w celu następnie uwzględnienia, że u części chorych (tj. z określonym poziomem HbA1c, patrz niżej) leczonych min 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi dapagliflozyna jest już refundowana.

Zgodnie z raportem NFZ grupy chorych w zależności od leczenia, do którego będzie dodawana dapagliflozyna w ramach analizowanego wskazania, tj. leczeni 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, co najmniej 2 OADs lub insuliną (dotyczy insuliny w skojarzeniu z OAD/OADs - założono, że insulina w monoterapii stosowana jest w cukrzycy typu 1, patrz wyżej), stanowią odpowiednio: 60,6%, 24,2% i 15,2% chorych z cukrzycą typu 2.<sup>60</sup>

Tab. 29. Udział 1 OAD, 2 OADs, 3 OADs i INS\* w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w oparciu o najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów.<sup>60</sup>

Terapia	1 OAD	OADs	INS*
Udział	60,6%	24,2%	15,2%

\* dotyczy insuliny w skojarzeniu z OAD/OADs - założono, że insulina w monoterapii stosowana jest w cukrzycy typu 1 (patrz wyżej).

### Chorzy z niewystarczającą kontrolą glikemii

Wnioskowane wskazanie dotyczy chorych z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym podczas gdy aktualne wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$  8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego cel ogólny leczenia cukrzycy stanowi  $HbA1c \leq 7\%$  w związku z czym przyjęto, że chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą to chorzy z  $HbA1c > 7\%$ .<sup>52</sup>

Wynika z tego, że leczenie SGLT-2 części chorych z wnioskowanej populacji jest już refundowane w ramach obecnego wskazania. Dla uproszczenia uznano, że są to chorzy z grup 2 OADs i 3 OADs (brak jest danych odnośnie odsetka osób leczonych tymi lekami co najmniej 6 miesięcy), z  $HbA1c \geq 8\%$ .

W związku z tym oszacowano odsetek chorych z  $HbA1c > 7\%$  i  $\geq 8\%$  i w grupach 1 OAD i INS uwzględniono wszystkich chorych z  $HbA1c > 7\%$ , a w grupie OADs od chorych z  $HbA1c > 7\%$  odjęto chorych z  $HbA1c \geq 8\%$ .

Odsetek pacjentów z  $HbA1c \geq 8\%$  oszacowano przy użyciu różnych zestawów danych:

- na podstawie wyników badania Witek 2012<sup>65</sup> (The Polish Diabetes Registry for Adults) uwzględniającego najnowszą charakterystykę chorych z cukrzycą w Polsce z założeniem rozkładu log-normalnego przy parametrach odpowiednio dla  $HbA1c$ : średnia=7,25, odchylenie standardowe=1,42.
- badania obserwacyjnego Sieradzki 2008<sup>67</sup>.

Odsetek pacjentów z  $HbA1c \geq 8\%$  mieści się w zakresie 27,3-34,6%, w związku z czym przyjęto następujące wartości w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym - patrz tabela poniżej. Podejście to i odsetki zostało wykorzystane w szacowaniu populacji docelowej we wcześniejszym zleceniu dla dapagliflozyny, tj. 36/2019.<sup>62</sup>

**Tab. 30. Odsetki pacjentów z  $HbA1c \geq 8\%$  przyjęte w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym.**

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

Z kolei odsetek chorych z  $HbA1c > 7\%$  przyjęto na podstawie charakterystyki pacjentów z badania Witek 2012<sup>65</sup> na 47,9% - patrz tabela poniżej. Różnica między odsetkiem chorych z  $HbA1c > 7\%$  i  $\geq 8\%$  wyniosła zatem 29,9%.

Tab. 31. Odsetki chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c  $\geq$  8%, HbA1c > 7% i HbA1c pomiędzy 7% a 8%) przyjęte w analizie.

Scenariusz	HbA1c $\geq$ 8%	Źródło
% chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 8%)	29,9% (27,3%-34,6%)	Witek 2012 lub Sieradzki 2008 - patrz tabela powyżej
% chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 7%)*	47,9%	Witek 2012 - charakterystyka pacjentów
% chorych między 7% a 8%**	18,0% (20,6%-13,3%)	różnica

\* odsetek uwzględniony w przypadku szacowania liczebności populacji docelowej w grupach 1 OAD i INS;

\*\* odsetek uwzględniony w przypadku szacowania liczebności populacji docelowej w grupie OADs.

### Chorzy z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację wnioskowaną stanowią chorzy z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących odsetka chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przyjęto założenie upraszczające - w szacowaniu populacji docelowej odniesiono się do pierwszego punktu, tj. potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej (brak możliwości wiarygodnego oszacowania populacji dla pozostałych 2 punktów), pod którym rozumiano zdarzenia wymienione w badaniu DECALRE.<sup>93</sup> Analogicznie jak w przypadku leku Ozempic (patrz Zlecenie nr 56/2019) założono, że odsetek ten w populacji chorych z niekontrolowaną cukrzycą, eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, niezależnie od przyjmowanej terapii, będzie odpowiadał odsetkowi oszacowanym w oparciu o publikację Witek 2012 w populacji wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 (częstości powikłań cukrzycy wg badania Witek 2012 patrz tabela poniżej).<sup>65,68</sup>

Tab. 32. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.<sup>65,68</sup>

Powikłanie	Odsetek chorych
Choroba wieńcowa	41,0%
Choroba naczyń mózgowych	11,5%
Choroba naczyń obwodowych	11,0%

W związku z niepewnością parametru odsetek testowano w ramach analizy scenariuszy - przyjęto takie samo odsetki jak w Zleceniu nr 56/2019 dla leku Ozempic - patrz tabela poniżej.<sup>62</sup>

Tab. 33. Odsetki chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przyjęte w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym.<sup>65,62</sup>

Scenariusz	Odsetek chorych	Opis
BC	52,3%	średnia ze scenariusza minimalnego i maksymalnego, jak w Zleceniu nr 56/2019
MIN	41,0%	najczęstsze powikłanie spośród choroby wieńcowej, naczyń mózgowych i obwodowych wg Witek 2012 (tj. choroba wieńcowa) - założono korelację powikłań, jak w Zleceniu nr 56/2019
MAX	63,5%	suma odsetków choroby wieńcowej, naczyń mózgowych i obwodowych wg Witek 2012 - założono rozłączność powikłań, jak w Zleceniu nr 56/2019

### Podsumowanie

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi w scenariuszu podstawowym (minimalnym - maksymalnym) 507,99 tys. (409,92 tys. - 599,41 tys.) i 527,26 tys. (420,28 tys. - 622,15 tys.) chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

Tab. 34. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.\*

Grupa	1 OAD		OADs		INS	
	I ROK	II ROK	I ROK	II ROK	I ROK	II ROK
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	2 956 250	3 068 400	2 956 250	3 068 400	2 956 250	3 068 400
Chorzy z cukrzycą typu 2 (odjęto chorych leczonych samą insuliną - założono, że odpowiadają cukrzycy typu 1), %	88,85%	88,85%	88,85%	88,85%	88,85%	88,85%
% chorych z GFR > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	93,2%	93,2%	93,20%	93,20%	81,10%	81,10%
% chorych leczonych 1 OAD/2 OADs/3 OADs/INS	60,6%	60,6%	24,2%	24,2%	15,2%	15,2%
% chorych z HbA1c > 8%	na	na	29,9% (27,3%-34,6%)	29,9% (27,3%-34,6%)	na	na
% chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 7%)	47,9%	47,9%	47,9%	47,9%	47,9%	47,9%
% chorych między 7% a 8%	na	na	18,0% (20,6%-13,3%)	18,0% (20,6%-13,3%)	na	na
% chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	52,3% (41%-63,5%)	52,3% (41%-63,5%)	52,3% (41%-63,5%)	52,3% (41%-63,5%)	52,3% (41%-63,5%)	52,3% (41%-63,5%)
Liczebność populacji docelowej**	<b>371 307</b> (291 361-51 254)	<b>385 393</b> (302 414-468 373)	<b>55 908</b> (50 171-49 988)	<b>58 029</b> (52 074-51 884)	<b>80 775</b> (63 383-98 167)	<b>83 840</b> (65 788-101 891)

\* scenariusz podstawowy (scenariusz minimalny - scenariusz maksymalny); \*\* łącznie 507 990 i 527 262 odpowiednio w I i II roku analizy (scenariusz minimalny odpowiednio 404 915 i 420 276, scenariusz maksymalny odpowiednio 599 409 i 622 148).

**2.10.1.1 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji**

Ze względu na kwotę współpłacenia przyjęto, że istotny element ograniczający liczebność docelowej populacji chorych obok parametrów klinicznych stanowią czynniki ekonomiczne.

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji oszacowano z uwzględnieniem odsetka pacjentów skłonnych [REDACTED] i prognozowanego udziału w rynku dapagliflozyny w kolejnych latach finansowania oraz przestrzeganie planu terapeutycznego przez pacjenta (ang. adherence).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przestrzeganie planu terapeutycznego przez chorego z cukrzycą przyjęto na 80% w oparciu o badanie ATTAIN przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowanych (wartość w momencie intensyfikacji, przyjęto, że dotyczy wszystkich leków przeciwcukrzycowych)<sup>70</sup> - w związku z przyjęciem tego parametru w ramach szacowania liczebności populacji oszacowana populacja odpowiada pacjentolatom stosowania leczenia (maksymalna populacja docelowa).

[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych powyżej założeń, roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji, wynosi



174 183 i 231 122 chorych rozpoczynających leczenie (maksymalna/potencjalna liczba pacjentolat) odpowiednio w I i II roku analizy w scenariuszu podstawowym - patrz Tab. 35.

Zakładając niepewność odsetka chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii przy  $HbA1c \geq 8\%$ , oraz odsetka chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowano scenariusz minimalny i maksymalny. W scenariuszu minimalnym roczną liczebność chorych rozpoczynających leczenie w danym roku analizy (maksymalna liczba pacjentolat) oszacowano na 139 008 i 184 436 a w scenariuszu maksymalnym na 205 049 i 272 117, odpowiednio w I i II roku analizy - patrz Tab. 35.

**Tab. 35. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.**

Scenariusz	I ROK	II ROK
Scenariusz podstawowy	174 183	231 122
Scenariusz minimalny	139 008	184 436
Scenariusz maksymalny	205 049	272 117

W analizie przyjęto konserwatywne założenie o braku możliwości przerywania terapii przez chorych w analizowanym horyzoncie czasowym oraz stopniowe rozpoczynanie leczenia DAPA zarówno w pierwszym jak i drugim roku analizy (proporcjonalnie, tj. w każdym miesiącu ta sama liczba chorych rozpocznie leczenie, zaczynając od stycznia 2021 r.). Liczbę pełnych pacjentolat w analizie podstawowej oszacowano na 94 349 w I roku analizy i 205 025 w II roku analizy (w scenariuszu minimalnym odpowiednio: 75 296 i 163 615 a w scenariuszu maksymalnym odpowiednio 111 068 i 241 378) - Tab. 36.

Tab. 36. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (w rozbiściu na 3 subpopulacje).\*

Grupa	1 OAD		OADs		INS	
	I ROK	II ROK	I ROK	II ROK	I ROK	II ROK
Liczebność populacji docelowej**	371 307 (291 361-451 254)	385 393 (302 414-468 373)	55 908 (50 171-49 988)	58 029 (52 074-51 884)	80 775 (63 383-98 167)	83 840 (65 788-101 891)
Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za lek ██████.	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Wysycenie rynku przez inhibitory SGLT-2	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Przestrzeganie zaleceń odnośnie dawkowania przez pacjenta	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%
Udział w rynku dapagliflozyny	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Leczenie dapagliflozyną - liczba chorych leczonych w danym roku	137 235 (107 687-166 783)	181 289 (142 256-220 323)	26 664 (18 543-18 476)	27 297 (24 496-24 406)	16 284 (12 778-19 790)	22 536 (17 684-27 388)

\* scenariusz podstawowy (scenariusz minimalny - scenariusz maksymalny);

### 3 Oceniana interwencja (I) - dapagliflozyna

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

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dapagliflozyny.

Dane dotyczące dapagliflozyny opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA).<sup>71</sup>

Tab. 37. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Forxiga®, tabletki powlekane, 1 tabletkę powlekaną: 5 mg lub 10 mg dapagliflozyny w opak. po 14, 28, 98, 30 i 90 tabl.; Kody EAN/EU:</p> <p>5 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 tabl., 05909990975761, Rp, nrEU: EU/1/12/795/001 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 14 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/001 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 28 tabl., 05909990975778, Rp, nrEU: EU/1/12/795/002 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 28 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/002 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 30 tabl., 05000456055208, Rp, nrEU: EU/1/12/795/004 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 30 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/004 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 90 tabl., 05909990975808, Rp, nrEU: EU/1/12/795/005 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 90 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/005 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 98 tabl., 05909990975785, Rp, nrEU: EU/1/12/795/003 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 98 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/003 [Cukrzyca typu 1]</li> </ul> <p>10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 tabl., 05909990975853, Rp, nrEU: EU/1/12/795/006</li> <li>• 28 tabl., 05909990975860, Rp, nrEU: EU/1/12/795/007</li> <li>• 30 tabl. (30 × 1), 05909990975884, Rp, nrEU: EU/1/12/795/009</li> <li>• 90 tabl. (90 × 1), 05909990975891, Rp, nrEU: EU/1/12/795/010</li> <li>• 98 tabl., 05909990975877, Rp, nrEU: EU/1/12/795/008</li> </ul>
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK01
Substancja czynna	dapagliflozin
Wnioskowane wskazanie	<p>cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <p>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</p>

	<p>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</p> <p>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet,</li> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu,</li> <li>• otyłość</li> </ul>
<p>Dawkowanie</p>	<p><u>Dawkowanie w cukrzycy typu 2*</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p>W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonylomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Rozpocznienie leczenia produktem leczniczym Forxiga nie jest zalecane u pacjentów z [GFR] &lt; 60 ml/min i lek należy odstawić, jeśli wartości GFR utrzymują się na poziomie poniżej 45 ml/min. Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg, jeśli istnieją wskazania.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (<math>\geq 65</math> lat)</u></p> <p>Ogólnie, nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Ustalając dawkę należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko niedoboru płynów.</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Doustna (produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości)</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (<math>K_i</math>: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2).</p> <p>SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały</p>

	<p>czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p> <p>Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemieszczającą natriurezą. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest ponad 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT-2 niż dla SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
--	--

\* Pominięto dawkowanie w cukrzycy typu 1 w związku z tym, że wskazanie to nie jest przedmiotem wniosku.

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 38. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pierwsze pozwolenie: 12 listopada 2012 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 28 sierpień 2017 r.)</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/795/001-010</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.</li> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p>Wyniki badań dotyczące terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzeń w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz analizowanych populacji, patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>71</sup></p> <p><u>Cukrzyca typu 1</u></p>

	Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd*

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

### 3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.1.3 Przedawkowanie

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

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

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Cukrzyca typu 2

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

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

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

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną (patrz punkt 5.1) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

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

#### Cukrzyca typu 1

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1, 548 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 5 mg w skojarzeniu z insuliną w dawce podlegającej dostosowaniu, a 532 pacjentów otrzymywało placebo w skojarzeniu z insuliną w dawce podlegającej dostosowaniu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 były zakażenia narządów płciowych, które występowały częściej wśród kobiet. Cukrzycową kwasicę ketonową zgłaszano z częstością występowania „często”.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

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

Tab. 39. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo<sup>a</sup> i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych <sup>*,b,c</sup> zakażenia układu moczowego <sup>*,b,d</sup>	zakażenia grzybicze**			martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) <sup>l</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) <sup>b</sup>	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 1) <sup>b, i, k</sup>	niedobór płynów <sup>b,e</sup> nadmierne pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) <sup>b</sup> ll		
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy				
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	zaparcia**, suchość w ustach**			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka <sup>l</sup>			obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból pleców*	-			



Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i układu moczowego	-	dysuria, wielomocz <sup>a,f</sup>	nykturia**			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy**, świąd narządów płciowych**			
Badania laboratoryjne	-	zwiększony hematokryt <sup>g</sup> , obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia <sup>h</sup>	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego**, <sup>b</sup> zwiększenie stężenia mocznika we krwi**, zmniejszenie masy ciała**			

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

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

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

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

e Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

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

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

i Patrz punkt 4.4 w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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

k Częstość występowania działania niepożądanego została stwierdzona na podstawie 2 badań kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1.

l Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2. Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

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

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

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Badania kliniczne w cukrzycy typu 2

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

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

W badaniu poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

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

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę.

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

#### *Hipoglikemia*

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

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

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

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy

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

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

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

#### *Niedobór płynów*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

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

#### *Cukrzycowa kwasica ketonowa*

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

#### *Zakażenia układu moczowego*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

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

#### *Wzrost wartości kreatyniny*

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

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

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

#### Badania kliniczne w cukrzycy typu 1

Profil bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2, z wyjątkiem większej liczby zdarzeń DKA u pacjentów leczonych dapagliflozyną w badaniach z cukrzycą typu 1.

#### *Cukrzycowa kwasica ketonowa*

W dwóch badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ze stosowaniem dapagliflozyny w cukrzycy typu 1 pacjentów proszono o monitorowanie stężenia związków ketonowych we krwi w przypadku podejrzenia objawów DKA oraz zgłaszanie się po poradę/pomoc

---



Tab. 40. Wnioskowany sposób finansowania.

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

Tab. 41. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet,</li> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu,</li> <li>• otyłość.</li> </ul> </li> </ol>
--	---

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$  8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.<sup>95</sup>

**Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej<sup>72</sup>),**

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Zniesienie dochodowego ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną, związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1 $\geq$ 8%), jest podyktowane rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne celem wyrównania gospodarki węglowodanowej i utrzymywaniem poziomu HbA1c  $\leq$ 7% ( $\leq$ 53 mmol/mol).

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



1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

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

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

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

4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.<sup>72</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 18 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2020 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2020 roku ustalono na 2 600 PLN.<sup>73</sup>

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg, tj. 30 DDD w opakowaniu<sup>74</sup>) wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

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

---

[Redacted text block]



### 3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (stan na 27.02.2020 r.):

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

Podsumowując poniższe rekomendacje refundacyjne, dapagliflozyna zalecana jest u chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 na wszystkich etapach leczenia (tj. monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów.

Tab. 44. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2, stan na 27.02.2020 r.

Organizacja, rok	Wskazanie
NICE	<p><u>TA418:</u> Dapagliflozyna w <b>terapii potrójnej jest zalecana</b> jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, tylko w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</p> <p><u>TA390:</u> Kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna jako <b>monoterapie są zalecane</b> jako opcje leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, u których metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, a sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w innym przypadku zalecono by inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP - 4) oraz</li> <li>• sulfonilomocznik lub pioglitazon nie są odpowiednie.</li> </ul> <p><u>TA288:</u></p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>Dapagliflozyna w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfonylomocznik jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany lub</li> <li>• dana osoba jest narażona na znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji.</li> </ul> <p>Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>
SMC	<p><u>1255/17:</u></p> <p>Saksagliptyna (5 mg) / dapagliflozyna (10 mg, tabletki powlekane, Qtern®) jest zalecana: u dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w celu poprawy kontroli glikemii, gdy metformina i / lub pochodna sulfonylomocznika i jeden z monokomponentów Qtern® nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii,</li> <li>• gdy chory jest już leczony skojarzeniem dapagliflozyny i saksagliptyny w oddzielnych tabletkach.</li> </ul> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> do stosowania w połączeniu z metforminą, gdy stosowanie pochodnej sulfonylomocznika jest niewłaściwe.</p> <p><u>983/14:</u></p> <p>Dapagliflozyna plus metformina (5 mg / 850 mg i 5 mg / 1000 mg tabletki powlekane, Xigduo®) jest zalecana: u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą maksymalnie tolerowanej dawki samej metforminy;</li> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą metforminy i tych produktów leczniczych;</li> <li>• u pacjentów już leczonych kombinacją dapagliflozyny i metforminy w oddzielnych tabletkach.</li> </ul> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> do stosowania u pacjentów, u których połączenie dapagliflozyny i metforminy stanowi właściwy wybór terapii, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gdy sama metformina nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodna sulfonylomocznika jest nieodpowiednia;</li> <li>• w połączeniu z insuliną, gdy insulina i metformina nie zapewniają odpowiedniej kontroli;</li> <li>• w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika, gdy pochodna sulfonylomocznika i metformina nie zapewniają odpowiedniej kontroli.</li> </ul> <p><u>799/12 (06.06.2014):</u></p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) jest zalecana: u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako dodanego (add-on) leczenia skojarzonego w połączeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> w potrójnej terapii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, jako alternatywa dla inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4).</p> <p>SMC wcześniej zaakceptował stosowanie dapagliflozyny:</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jako terapia podwójna w połączeniu z metforminą, gdy sama metformina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodna sulfonylomocznika jest nieodpowiednia.</li> <li>• w połączeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul> <p><u>799/12 (07.02.2014):</u></p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) <b>jest zalecana:</b> do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> w połączeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><u>799/12 (07.09.2012):</u></p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) <b>jest zalecana:</b> do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako terapia dodana (add-on) skojarzona - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, które wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> dapagliflozyna jest ograniczona do stosowania jako podwójna terapia w połączeniu z metforminą, gdy sama metformina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodna sulfonylomocznika jest nieodpowiednia.</p>
AWMSG	1085/860/2745/4128: nie wydano rekomendacji, ponieważ produkt Forxiga® spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE (patrz wiersz pierwszy w tabeli).
NCPE	<p>Dapagliflozyna (Forxiga®) jest wskazana u dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jako monoterapia <ul style="list-style-type: none"> <li>• gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest uważane za nieodpowiednie z powodu nietolerancji.</li> </ul> </li> <li>- jako terapia dodana skojarzona <ul style="list-style-type: none"> <li>• w połączeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul> </li> </ul> <p>W 2013 r. NCPE na podstawie oceny farmakoekonomicznej <b>nie rekomendował</b> stosowania DAPA w terapii podwójnej (brak opłacalności kosztowej), jednakże w grudniu 2015 r. HSE <b>zatwierdziło refundację</b> po poufnych negocjacjach cenowych.</p>
HAS	<p><u>Luty 2016 (Xigduo®):</u></p> <p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że Xigduo® nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.*</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie preparatu Xigduo® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych samą metforminą w maksymalnej tolerowanej dawce;</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą metforminy w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika;</li> <li>• w skojarzeniu z insuliną u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii za pomocą maksymalnych dawek metforminy w skojarzeniu z insuliną;</li> <li>• u pacjentów leczonych już dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> finansowania preparatu Xigduo® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w połączeniu z gliptyną u pacjentów, u których kontrola glikemii jest niewystarczająca w przypadku maksymalnych dawek metforminy w połączeniu z sitagliptyną.</li> </ul> <p><u>Luty 2016 (Forxiga®):</u></p> <p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że DAPA nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w potrójnej terapii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> finansowania preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną.</li> </ul> <p><u>Maj 2014 (Forxiga®):</u></p> <p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że DAPA nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w podwójnej terapii, w połączeniu z metforminą lub sulfonamidem, oraz w potrójnej terapii w połączeniu z insuliną i metforminą.</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> preparatu Forxiga® 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii,</li> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.</li> </ul>
ZN	<p><b>Lipiec 2018</b></p> <p>- dodanie inhibitorów SGLT-2 do optymalnie dostosowanego leczenia insuliną bazalną-bolus nie wykazało lepszego efektu niż to samo leczenie insuliną bez dodania SGLT-2.</p> <p><b>Czerwiec 2014</b></p> <p>ZN <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 2, tj. przy braku dodatkowego wpływu na budżet):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</li> </ul> <p><b>Sierpień 2013</b></p> <p>ZN <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 1B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną metforminą u chorych, którzy nie mogą być leczeni SU + MET z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji sulfonilomocznika.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie
G-BA	<p>19 grudzień 2019 Forxiga®</p> <p>W odniesieniu do stosowania DAPA u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii, jeżeli stosowanie MET jest niewłaściwe z powodu nietolerancji MET;</li> <li>- w dodaniu do innych leków stosowanych w cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p>Wykazanie korzyści lub nie w poszczególnych grupach wg G-BA:</p> <p>a) u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych i u których stosowanie metforminy nie jest odpowiednie z powodu nietolerancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA w monoterapii vs SU (glibenklamid lub glimepiryd): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> <li>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA w monoterapii vs SU (glibenklamid lub glimepiryd): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> </ol> <p>b) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta, ćwiczenia fizyczne i leczenie innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi (innym niż insulina) nie powoduje wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna: dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> <li>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna, lub MET + liraglutyd: wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</li> </ol> <p>c) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie co najmniej dwoma produktami leczniczymi obniżającymi poziom cukru we krwi (innymi niż insulina) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + metformina lub Insulina ludzka (tylko wtedy, gdy stosowanie MET jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> <li>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + MET lub insulina ludzka + empagliflozyna, lub insulina ludzka + liraglutyd, lub insulina ludzka tylko wtedy, gdy stosowanie MET jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</li> </ol> <p>d) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulinoterapia (± inny lek obniżający poziom glukozy we krwi) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> <li>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina lub empagliflozyna, lub liraglutyd): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść.</li> </ol> <p>19 grudzień 2019 Xigduo®</p> <p>Wykazanie korzyści lub nie w poszczególnych grupach wg G-BA:</p> <p>a) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta, ćwiczenia fizyczne i leczenie innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi (innym niż insulina, w tym przypadku MET) nie powoduje wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA/MET vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna: dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> </ol>



Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA/MET vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna, lub MET + liraglutyd: wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</p> <p>b) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie co najmniej dwoma produktami leczniczymi obniżającymi poziom cukru we krwi (innymi niż insulina; w tym MET) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA/MET vs insulina ludzka + metformina: dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA/MET vs insulina ludzka + MET lub insulina ludzka + empagliflozyna, lub insulina ludzka + liraglutyd, lub insulina ludzka tylko wtedy, gdy stosowanie innego leku z podanych skojarzeń jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</p> <p>c) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulinoterapia (+ inny lek obniżający poziom glukozy we krwi - MET) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA/MET vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA/MET vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina lub empagliflozyna, lub liraglutyd): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść.</p> <p>Wcześniejsze decyzje zostały unieważnione</p>
IQWiG	IQWiG dokonało oceny (na temat korzyści dodanej z leczenia) wykorzystywanej następnie przez G-BA w procesie podejmowania decyzji refundacyjnej (patrz wyżej).
Australian Government Department of Health	Patrz wiersz poniżej
PBAC	<p><b>DAPAGLIFLOZYNA (Forxiga)</b></p> <p><u>Do przepisywania przez lekarza i pielęgniarkę: dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (10011X)</u></p> <p>a) Nr 7506 - cukrzyca typu 2:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET lub w skojarzeniu z SU I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA1c &gt; 7% pomimo leczenia MET lub SU LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni pomimo leczenia MET lub SU.</li> </ul> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>b) Nr 4991 - cukrzyca typu 2:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z INS I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA1c &gt; 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana, LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi lub sama insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana.</li> </ul> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>c) Nr 5629 - cukrzyca typu 2:</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p><b>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z SU, I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA1c &gt; 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej, LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej.</li> </ul> <p>Nie jest wymagana ponowna kwalifikacja w przypadku pacjentów, u których wcześniej wykazano brak kontroli choroby za pomocą MET lub SU.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1. Dotowana przez PBS podwójna terapia doustna nie obejmuje jednoczesnego stosowania: gliptyny, glitazonu lub inhibitora SGLT2.</p> <p>d) Nr 7495 - cukrzyca typu 2, kontynuacja leczenia:</p> <p><b>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (gliptyna), I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjent musiał wcześniej otrzymać dofinansowany przez PBS schemat doustnych leków przeciw cukrzycowych, który obejmował inhibitor SGLT-2, MET i gliptynę w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p>Refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1. Refundowana przez PBS terapia podwójna nie obejmuje leczenia skojarzonego: gliptyny z inhibitorem SGLT-2, gliptyny z glitazonem, inhibitora SGLT-2 z glitazonem.</p> <p><b>Do przepisywania przez lekarza: dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (11291G)</b></p> <p>a) Nr 7528 - cukrzyca typu 2, leczenie początkowe:</p> <p><b>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (gliptyna), I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA1c &gt; 7% pomimo leczenia terapią skojarzoną MET i gliptyną LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania potrójnej terapii doustnej inhibitorem SGLT-2, MET i gliptyną.</li> </ul> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy.</p> <p><b>DAPAGLIFLOZYNA/METFORMINA (Xigduo XR)</b></p> <p><b>Do przepisywania przez lekarza i pielęgniarkę: dapagliflozyna 5 mg + chlorowodorek metforminy 1 g, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 56 tabl. w opak. (10510E), dapagliflozyna 10 mg + chlorowodorek metforminy 1 g, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 28 tabl. w opak. (10515K), dapagliflozyna 10 mg + chlorowodorek metforminy 500 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 28 tabl. w opak. (10516L)</b></p> <p>e) Nr 5631 - cukrzyca typu 2:</p> <p><b>Kryteria kliniczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z HbA1c &gt; 7% pomimo leczenia MET LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni pomimo leczenia MET.</li> </ul> <p>Nie jest wymagana ponowna kwalifikacja w przypadku pacjentów, u których wcześniej wykazano brak kontroli choroby za pomocą MET.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA/MET jako terapii początkowej lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>a) Nr 5739 - cukrzyca typu 2, kontynuacja leczenia:</p> <p><b>Kryteria kliniczne: pacjent musiał wcześniej otrzymać finansowane przez PBS leczenie MET i DAPA i leczenie to musiało spowodować stabilizację choroby.</b></p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>Refundacja nie dotyczy stosowania DAPA/MET jako terapii początkowej lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>a) Nr 5798 - cukrzyca typu 2:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z SU I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA1c &gt; 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej, LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej.</li> </ul> <p>Nie jest wymagana ponowna kwalifikacja w przypadku pacjentów, u których wcześniej wykazano brak kontroli choroby za pomocą MET lub SU.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA/MET jako terapii początkowej lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1. Finansowana przez PBS podwójna terapia doustna nie obejmuje jednoczesnego stosowania: gliptyny, glitazonu lub inhibitora SGLT-2.</p> <p>b) Nr 5657 - cukrzyca typu 2:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z INS I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA1c &gt; 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana, LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana.</li> </ul> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA/MET jako terapii początkowej lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>c) Nr 7492 - cukrzyca typu 2, kontynuacja leczenia:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (gliptyną), I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjent musiał wcześniej otrzymać refundowany przez PBS schemat doustnych leków przeciwcukrzycowych, który obejmował inhibitor SGLT-2, MET i gliptynę w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p>Refundacja nie dotyczy stosowania DAPA/MET jako początkowej terapii podwójnej lub w skojarzeniu z TZD, analogami GLP1 albo innym inhibitorem SGLT-2. Refundowana przez PBS terapia podwójna nie obejmuje leczenia skojarzonego: gliptyny z inhibitorem SGLT-2, gliptyny z glitazonem, inhibitora SGLT-2 z glitazonem.</p> <p><u>Do przepisywania przez lekarza:</u> dapagliflozyna 5 mg + chlorowodorek metforminy 1 g, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 56 tabl. w opak. (11300R), dapagliflozyna 10 mg + chlorowodorek metforminy 1 g, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 28 tabl. w opak. (11270E), dapagliflozyna 10 mg + chlorowodorek metforminy 500 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 28 tabl. w opak. (11313K)</p> <p>b) Nr 7498 - cukrzyca typu 2, leczenie początkowe:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (gliptyną), I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA1c &gt; 7% pomimo leczenia refundowanym przez PBS schematem doustnych leków przeciwcukrzycowych, który obejmował MET i gliptynę w leczeniu cukrzycy typu 2 LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania potrójnej terapii doustnej inhibitorem SGLT-2, MET i gliptyną.</li> </ul> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy.</p> <p>Dapagliflozyna 10 mg + chlorowodorek metforminy 1 g, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 28 tabl. w opak.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p><b>SAKSAGLIPTYNA/DAPAGLIFLOZYNA (Qtern)</b>  <b>Do przepisywania przez lekarza:</b> saksagliptyna 5 mg + dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (11286B)</p> <p>a) Nr 7528 - cukrzyca typu 2, leczenie początkowe:  <b>Kryteria kliniczne:</b> stosowana w skojarzeniu z MET I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA1c &gt; 7% pomimo leczenia podwójną doustną terapią skojarzoną MET i gliptyną lub inhibitorem SGLT-2, LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA1c jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania potrójnej terapii doustnej inhibitorem SGLT-2, MET i gliptyną.</li> </ul> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA1c i monitorowania poziomu glukozy.</p> <p><b>Do przepisywania przez lekarza i pielęgniarkę:</b> saksagliptyna 5 mg + dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (11305B)</p> <p>d) Nr 7506 - cukrzyca typu 2, kontynuacja leczenia:  <b>Kryteria kliniczne:</b> stosowana w skojarzeniu z MET I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjent musiał wcześniej otrzymać dofinansowany przez PBS schemat doustnych leków przeciwcukrzycowych, który obejmował inhibitor SGLT-2, MET i gliptynę w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> </ul>
PHARMAC	<p>PTAC <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (niski priorytet, listopad 2013). Do nowych leków przeciwcukrzycowych (w tym <b>inhibitorów SGLT-2</b>) stosowane są następujące kryteria (luty 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwszy wniosek może pochodzić od dowolnego lekarza a decyzja ważna jest 6 mies.:</li> <li>• pacjent nie osiąga skutecznej kontroli HbA1c pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami metforminy i pochodnej sulfonilomocznika przez co najmniej 6 miesięcy; lub pacjent nie osiąga docelowego poziomu HbA1c pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami pochodnej sulfonilomocznika, a metformina jest przeciwwskazana; lub pacjent nie osiąga docelowego poziomu HbA1c pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami metforminy przez ostatnie 6 miesięcy i nie jest w stanie stosować insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika, ponieważ ryzyko ciężkiej objawowej hipoglikemii jest niedopuszczalne w ocenie lekarza;</li> <li>• pacjentowi nie przepisuje się insuliny;</li> <li>• oczekuje się, że zmniejszenie HbA1c o 5 mmol/mol spowoduje osiągnięcie celu HbA1c dla pacjenta;</li> </ul> <p>- odnowienie wniosku przez dowolnego lekarza, zezwolenia ważne przez dwa lata:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent osiągnął zmniejszenie HbA1c o co najmniej 5 mmol/mol w stosunku do wartości początkowej;</li> <li>• pacjentowi nie przepisuje się insuliny.</li> </ul> <p>PTAC <b>nie rekomenduje</b> finansowania DAPA/MET w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu cukrzycy typu 2 (maj 2016).</p> <p>PTAC <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w oparciu o wyniki badania DECLARE-TIMI 58; luty 2019).</p> <p>Podkomitet ds. cukrzycy <b>rekomenduje</b> finansowanie leków przeciwcukrzycowych (w tym <b>inhibitorów SGLT-2</b>) w celu poprawy wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM z ustaloną CVD, z zastrzeżeniem następujących kryteriów (marzec 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwszy wniosek może pochodzić od dowolnego lekarza, zezwolenia ważne bez odnowienia dla wniosków spełniających następujące kryteria:</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>1. Pacjent ma cukrzycę typu 2; i</p> <p>2. Pacjent nie osiągnął docelowego poziomu HbA1c (mniej niż 64 mmol / mol) pomimo maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych i / lub insuliny przez co najmniej 6 miesięcy; i</p> <p>3. Pacjent ma 5-letnie bezwzględne ryzyko chorób układu krążenia <math>\geq 20\%</math>, zgodnie z zatwierdzonym kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; i</p> <p>4. Leczenie stosuje się w połączeniu z innymi środkami w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z obecnym standardem opieki; i</p> <p>5. Leczenie musi być stosowane jako uzupełnienie doustnej terapii przeciwcukrzycowej i / lub insuliny.</p> <p>Podkomitet zalecił obniżenie procentowego progu ryzyka w zalecanych kryteriach, tak aby obejmował także finansowanie pacjentów z T2DM o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym.</p>
CADTH	<p>Canadian Drug Expert Committee (CDEC) <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, jeśli kryteria kliniczne i warunki są spełnione dla jednego z następujących czterech scenariuszy (kwiecień 2015):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dodanie DAPA do MET u pacjentów,: <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą MET;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję SU;</li> <li>• dla których insulina nie jest opcją;</li> </ul> </li> <li>2) dodanie DAPA do SU u pacjentów,: <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą SU;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET;</li> <li>• dla których insulina nie jest opcją;</li> </ul> </li> <li>3) dodanie DAPA do insuliny w połączeniu z metforminą u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii na insulinie z metforminą.</li> <li>4) dodanie DAPA do insuliny bez MET u pacjentów,: <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą INS;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET.</li> </ul> </li> </ol> <p>Warunek: koszt leczenia DAPA nie powinien przekraczać najtańszego kosztu leczenia inhibitorami SGLT-2 lub inhibitorami DPP-4.</p> <p>Canadian Drug Expert Committee (CDEC) <b>rekomenduje</b> stosowanie DAPA/MET w leczeniu cukrzycy typu 2, jeśli spełnione są następujące warunki (grudzień 2015):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) u pacjentów, którzy mają ustabilizowaną chorobę podczas leczenia metforminą i dapagliflozyną, w celu zastąpienia poszczególnych składników dapagliflozyny i metforminy dla tych, którzy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą MET, mają przeciwwskazania lub nietolerancję SU i dla których insulina nie jest opcją, lub</li> <li>• mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą metforminy i insuliny.</li> </ul> </li> </ol> <p>Warunek: koszt leczenia DAPA/MET w stałej dawce (FDC) nie powinien przekraczać łącznego kosztu dapagliflozyny i metforminy podawanych osobno.</p> <p>CDEC <b>nie rekomenduje</b> stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (październik 2018).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>INESSS/Minister rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (listopad 2016, tj. najnowsze dane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z MET, w przypadku gdy SU jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna;</li> <li>• w skojarzeniu z SU, w przypadku gdy MET jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna.</li> </ul> <p>Brak skuteczności oznacza nieosiągnięcie docelowej wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) dostosowanej do pacjenta.</p> <p>INESSS/Minister rekomenduje stosowanie DAPA/MET w leczeniu cukrzycy typu 2 (listopad 2018, tj. najnowsze dane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gdy pochodna sulfonilomocznika jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna i</li> <li>• gdy maksymalna optymalna dawka metforminy była stabilna przez co najmniej jeden miesiąc.</li> </ul> <p>Brak skuteczności oznacza nieosiągnięcie docelowej wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) dostosowanej do pacjenta.</p>
SBU	<b>Nie odnaleziono rekomendacji.</b>
FHI	<b>Nie odnaleziono rekomendacji.</b>

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

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

Tab. 45. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny.

Wytyczne	SGLT-2	1 OAD + SGLT-2	2 OADs + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
AOTMiT		NR: MET+DAPA	R: MET+SU+DAPA	NR:INS+DAPA± OADs
NICE	R: DAPA	R: MET+DAPA	R: MET+SU+DAPA	R:INS+DAPA± OADs
SMC		R: MET+DAPA	R: DAPA + SAX +MET ± SU R: MET+SU+DAPA R: DAPA + OADs	R: INS+MET+DAPA± OADs R:INS+DAPA± OADs
NCPE		R: DAPA+OAD		
HAS	NR: DAPA	R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA NR: MET+DAPA+SITA	R: INS+MET+DAPA NR: INS+DAPA
ZN		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA	

Wytyczne	SGLT-2	1 OAD + SGLT-2	2 OADs + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
G-BA	-:DAPA	-: DAPA+OAD* +: DAPA+OAD**	-: DAPA+OADs* +: DAPA+OADs**	-:DAPA+leki przeciwcukrzycowe* +: DAPA+ leki przeciwcukrzycowe**
PBAC		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA R: MET+DPP-4i+DAPA R: MET+SAX+DAPA	R: INS+DAPA
PHARMAC		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA	R:INS+DAPA±OADs
CADTH		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	NR: MET+SU+DAPA	R:INS+DAPA±MET

- dodatkowa korzyść w odniesieniu do odpowiedniego komparatora/komparatorów nie została udowodniona; + porównanie z odpowiednią terapią alternatywną wskazuje na niewielką dodatkową korzyść; \* u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; \*\*u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; SAX - saksagliptyna; SITA - sitagliptyna.

### 3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

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

Najszerszą wnioskowaną populację dla której ostatnio uzyskano pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w klasie inhibitorów SGLT2 miała kanagliflozyna. Ocenę przeprowadzono w grudniu 2018 roku w pierwotnie szerokim wskazaniu: „*Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny*”.

Należy jednak podkreślić, że w raporcie złożonym do AOTMiT w analizie skuteczności nie wykorzystano wyników badania CANVAS, w którym oceniano twarde punkty końcowe. W analizie wykorzystano wcześniej przeprowadzone badania, w których głównymi punktami końcowymi były surogaty (zmiana HbA1c w stosunku do wartości początkowej), a badanie na twardych punktach końcowych miało charakter wyłącznie uzupełniający. Przedłożona dokumentacja była podstawą do wydania pozytywnej rekomendacji przez Prezesa AOTMiT i podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Decyzje były podjęte pomimo brak prezentacji wyników skuteczności dla twardych punktów końcowych na etapie wniosku refundacyjnego. Wskazuje to, że kanagliflozyna została uznana, za terapię dedykowaną do chorych z cukrzycą i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, na podstawie wyników surogatowych. **Wydaje się, że niniejsza analiza dla dapagliflozyny, bazująca na twardych punktach końcowych z badania DECLARE TIMI-58<sup>93</sup>, powinna wyłącznie potwierdzać i wzmacniać pozycję całej klasy inhibitorów SGLT2 jako leków dedykowanych do chorych z cukrzycą i wysokim**

**ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdzie obecnie nie ma zalecanych i refundowanych technologii alternatywnych.**

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

Na podstawie Stanowiska nr 176/2013<sup>75</sup> i Rekomendacji nr 110/2013<sup>76</sup> z dnia 26 sierpnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTM nie rekomendują objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

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

#### Druga ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)<sup>77</sup>

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

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

Uzasadnienie rekomendacji było następujące:

„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędnym punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędnych punktów końcowych (tj.



poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałaby się refundacja wnioskowanej technologii.

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

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

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

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

W 2018 r. opublikowane zostały dowody naukowe w kontekście twardych punktów końcowych - duże randomizowane badanie DECLARE-TIMI 58<sup>93</sup>. Niezależnie do badania DECLARE-TIMI-58<sup>93</sup> zostały opublikowane dwa badania obserwacyjne (CVD-REAL<sup>78</sup> oraz Nystrom 2017<sup>79</sup>) odnoszące się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w twardych punktach końcowych, co w kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkt końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE-TIMI-58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny, przy umiarkowanych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### Trzecia ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)<sup>80</sup>

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$ , pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji:

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe

---

stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$  stosujących dapagliflozynę.

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) w wariacie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego .

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

Od 01.11.2019 r. dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest refundowana w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:  
-wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze,  
-palenie tytoniu, -otyłość”.<sup>95</sup>

Ocena w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji innych inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy typu 2:

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

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

**W 2018 r. kanagliflozyna uzyskała pozytywną ocenę Prezesa AOTMiT, a od 1.11. 2019 r. jest refundowana w Polsce, w leczeniu cukrzycy typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tj. w populacji węższej niż populacja wnioskowana (patrz opis wyżej).**

Empagliflozyna (Jardiance®) uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT 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 poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT dla dapagliflozyny i innych leków przeciwcukrzycowych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Tab. 46. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku</b></p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq 8\%</math> potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq 8\%</math> potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</b></p>	<p>Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c <math>\geq 8\%</math></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c <math>\geq 8\%</math>, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 27/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</b></p>	<p>Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej,</li> <li>• cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</li> <li>• cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO),</li> </ul> <p>pod warunkiem obniżenia kosztów terapii tak aby z perspektywy wspólnej byłymniejsze niż suma kosztów najtańszych dostępnych w Polsce preparatów analogów insuliny: długodziałającego oraz krótko-działającego, stosowanych w ekwiwalentnej dawce jak w produkcie leczniczym Ryzodeg.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p><b>Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku</b></p>	<p>przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p> <p>Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, pod warunkiem [...]</p>
<p><b>Rekomendacja nr 60/2017 z dnia 16 października 2017 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2017 i 101/2017 z dnia 16 października 2017 r.</b></p>	<p>Vipidia (alogliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900771,</li> <li>• Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 12,5 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900764,</li> </ul> <p>w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 r.</b></p>	<p>Victoza (liraglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq 8\%</math> potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 r.</b></p>	<p>Trulicity (Dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia);</li> </ul>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutynu.</li> </ul>
<p><b>Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.</b></p>	<p>Jardiance (empagliflozyna), leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 r.</b></p>	<p>Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we wskazaniu:  - leczenie cukrzycy u dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insulin), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insulin (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p> <p>Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine,</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		zarówno w cukrzycy typu 1., jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Kliniczne istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.
<p><b>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 r.</b></p>	<p>Abasaglar (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu:                      - cukrzyca typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. long acting analogues, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. neutral protamine hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii. Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p> <p>Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</b></p>	<p>Komboglyze®,                      Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz                      Komboglyze®,                      Saksagliptyna+Metforminy</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze® w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych 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</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach);</li> <li>• w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach)</li> </ul>	<p>wykazal statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p> <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</b></p>	<p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po</li> </ul>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędných punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo- -naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędnych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii. Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie</p>



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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.</b></p>		<p>22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>	<p>Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz z BMI <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math>;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz z BMI <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math>.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz z BMI <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math>;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz z BMI <math>\geq 35 \text{ kg/m}^2</math>.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>	<p>Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby wielokrotnie obciążenie budżetu przeznaczonego na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana</p>

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>260/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b></p>	<p>osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>	<p>BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>
<p><b>Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 259/2014 z dnia 1 września 2014 r.</b></p>	<p>Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &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</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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 HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>przy BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>	
<p><b>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b></p>	<p>Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &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; 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</li> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat);</li> </ul> <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b></p>	<p>Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> <li>pochodnymi 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> </ul>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> </ul> <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</b></p>	<p>Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem Hba1c <math>\geq</math> 8% oraz BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem Hba1c <math>\geq</math> 8% oraz BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b></p>	<p>Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:  w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania 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</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonylomocznika.	
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</b>	Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <p>a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.</b>	Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej 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> .	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z 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> , w ramach odrębnej grupy limitowej.
<b>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</b>	Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</b>	Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od	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.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</b>	co najmniej 6 miesięcy oraz HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</b> <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</b>	Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.
<b>Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</b>	Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)	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: <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 sufonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”,</li> </ul> jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
<b>Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</b>	Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</b>	Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
<b>Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.</b>	Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wldagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
<b>Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.</b>	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
<b>Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.</b>	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
<b>Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</b>	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
<b>Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.</b>	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
<b>Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.</b>	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
<b>Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.</b>	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.</b>	Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
<b>Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.</b>	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
<b>Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.</b>	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny brzmi:

**Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:**

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:

- wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet,
- dyslipidemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- palenie tytoniu,
- otyłość.

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq 8$  % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**a więc we wskazaniu szerszym niż aktualnie obowiązującym w refundacji.**

Rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego i przyjęcie definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie 8%).

We wskazaniu tym refundowane są również dwie inne flozyny - kanagliflozyna i empagliflozyna (refundacja od 01.11.2019 r.).

Od 01.01.2020 r. refundowane są również w leczeniu cukrzycy preparaty dwóch agonistów GLP-1 - dulaglutytu i semaglutytu. Wskazanie refundacyjne dla tych leków brzmi: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq 8$  %, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym i stanowiącym szczególny przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla flozyn (pacjenci z otyłością).**

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się osiem grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 (213 preparatów) - patrz tabela poniżej. Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie nr 1.

**Tab. 47. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2\*.<sup>95</sup>**

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

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
85.0, Hormony trzustki - glukagon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucagonum</li> </ul>
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canagliflozinum</li> <li>• <b>Dapagliflozinum</b></li> <li>• Empagliflozinum</li> </ul>
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dulaglutidum</li> <li>• Semaglutidum</li> </ul>

\* lub w stanach przedcukrzycowych.

Dodatkowo, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynodionu).<sup>10</sup> Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

---

## 4 Interwencje alternatywne - komparatory (C)

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.<sup>81</sup>

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

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

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

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

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

U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe (agonści GLP1, inhibitory SGLT-2). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie flozyn, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, w następnej kolejności agonistów receptora GLP-1, ze względu na wykazane działanie nefroprotekcyjne obu tych klas leków. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-gamma.<sup>52</sup>

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.<sup>52</sup>

W ramach insulinoterapii zakłada się stosowanie insuliny z metforminą i/lub SU, inhibitora DPP-4, agonisty GLP-1, inhibitora SGLT-2, pioglitazonu, akrabozy.<sup>52</sup> Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>52</sup> insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny

---

bazowej (insulina NPH, analog długodziałający). Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia.<sup>52</sup>

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem **populację docelową stanowią** chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**Wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych w już przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego oraz na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie 8%). Jednocześnie przy utrzymaniu warunku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.**

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią wytycznych European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) z 2019 r. , w myśl których, inhibitory SGLT2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. **Najwyższa rekomendacja (1A) jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych (m.in. DECLARE TIMI-58).**<sup>46</sup>

**Tym samym potencjał dapagliflozyny, jako leku diabetologicznego jak i kardiologicznego, został potwierdzony w najnowszych wytycznych ESC/EASD i rekomendacji stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.**

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

- pochodną sulfonilomocznika,
- inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy,
- inhibitory DPP-4,
- inne inhibitory SGLT-2,
- agonistów receptora GLP-1,
- agonistów PPAR- $\gamma$ ,
- insulinę.



---

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

Zarówno inhibitory SGLT-2 jak i agoniści receptora GLP-1 są od niedawna refundowane w Polsce. Flozyny (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$  8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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

Z kolei dulaglutyd i semaglutyd refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$  8 %, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, obecną praktykę kliniczną i status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, **komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej**

---



populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Dotychczas dostępne terapie (oprócz inhibitorów SGLT-2) nie mają udowodnionego działania kardioprotekcyjnego ani nefroprotekcijnego w oparciu o duże badania kliniczne<sup>82</sup> i w myśl rekomendacji klinicznych, u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinny być stosowane dopiero w kolejnych liniach leczenia (w przypadku braku kontroli cukrzycy, pomimo stosowania inhibitora SGLT-2).

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

---

## 5 Efekty zdrowotne (O)

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

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

Według wytycznych PTD z 2018 r.<sup>52</sup> podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie stężeń glukozy zbliżonych do wartości prawidłowych. Niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Odsetek HbA<sub>1c</sub> odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Cel leczenia cukrzycy stanowi także uzyskanie wartości docelowych w zakresie: ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała.

Szczegółowa analiza badania UKPDS<sup>83</sup> wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.<sup>84</sup> U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA<sub>1c</sub>  $< 6,0\%$ . W ramach analizy post hoc badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.<sup>83</sup>

Podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji masy ciała, jednak najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonilomocznika lub insulina, sprzyjają wzrostowi masy ciała, tym samym utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii.<sup>85</sup> Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.<sup>86</sup> Z tego względu przy wyborze terapii należy uwzględnić także wpływ leczenia na masę ciała.

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

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

## 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

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

---

## 6 Problem decyzyjny wg PICO - podsumowanie

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

Ocena dapagliflozyny przez AOTMiT w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej,<sup>87,88,89</sup> i w efekcie czego dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$  8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**a więc we wskazaniu szerszym niż aktualnie obowiązującym w refundacji.**

Wg najnowszego raportu NFZ na temat leczenia cukrzycy z 2019 r.<sup>24</sup> koszt świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniósł w 2018 r. 1,9 mld zł (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.). Dopłata pacjentów wyniosła w 2018 r. 0,45 mld zł i była o 35% wyższa niż w 2013 r. Wartość refundacji (recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi) wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł w porównaniu do 2013 r.) a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.).<sup>24</sup>

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

Wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na:

- możliwości leczenia chorych w już przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych),
- możliwości dodania dapagliflozyny do terapii insuliną (a nie ograniczenie do pacjentów przed włączeniem insuliny) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c  $\geq$ 8% i przyjęcie  $\geq$ 7%).

Jednocześnie utrzymany został warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który został wypracowany z Ministerstwem Zdrowia i środowiskiem klinicznym na bazie definicji zawartej w dokumencie 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD<sup>46</sup>.

---



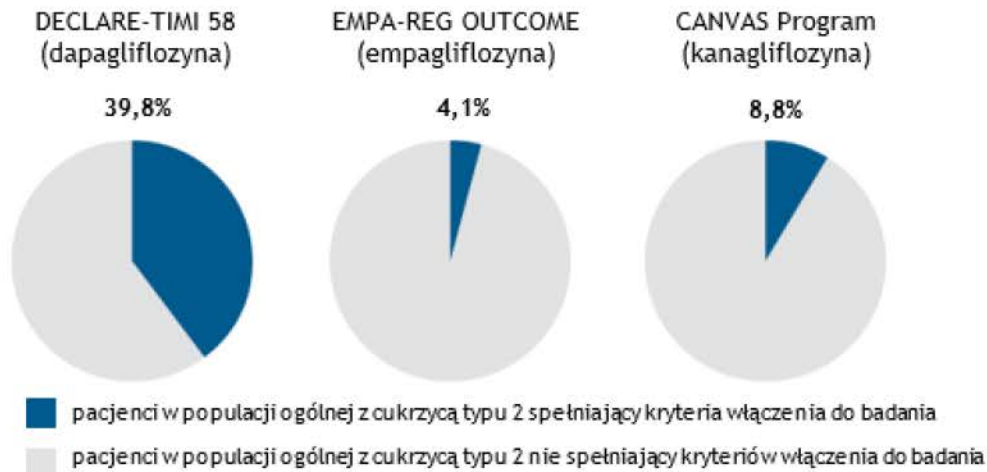
Tab. 48. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r.<sup>46</sup>

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

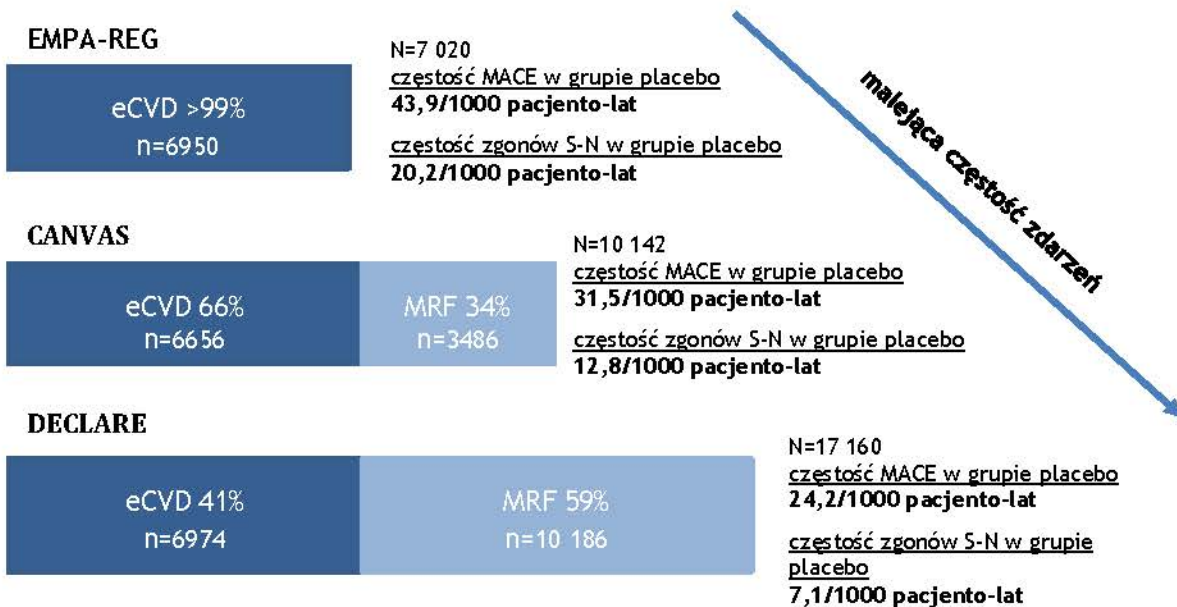
Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią wytycznych European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) z 2019 r.<sup>46</sup>, w myśl których, inhibitory SGLT2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. **na każdym etapie leczenia cukrzycy.** Leki z grupy SGLT-2 zalecane są nawet przed metforminą u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jednak ze względów kosztowych ten etap leczenia nie jest uwzględniony we wniosku refundacyjnym.

Najwyższa rekomendacja (1A) jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej, jak obrazują to poniższe ryciny.

Rys. 14. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG i CANVAS w populacji ogólnej.<sup>90</sup>



Rys. 15. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.<sup>1, 2, 93, 94</sup>

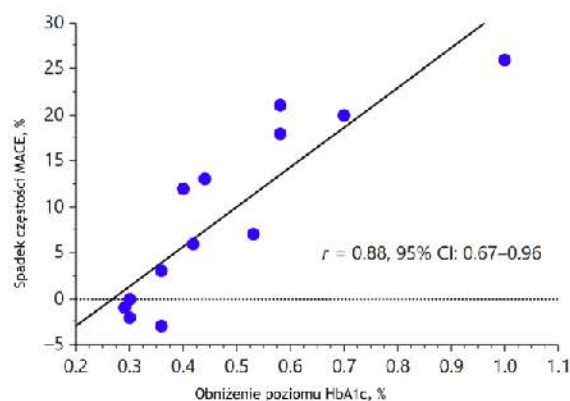


eCVD - rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*); MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factor*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; S-N - sercowo-naczyniowe

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej 8%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż  $HbA1c \leq 7\%$  ( $\leq 53$  mmol/mol)<sup>52</sup>. Pacjenci od tego

poziomu powinni mieć zintensyfikowane leczenie, a czekanie do poziomu HbA1c  $\geq 8\%$  może być uznawane za błąd terapeutyczny. Korelacja pomiędzy częstością poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych a glikemią przedstawiono poniżej (ze spadkiem poziomu HbA1c jest skorelowany spadek częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych).

Rys. 16. Wykres zależności spadku częstości wystąpienia MACE od obniżenia poziomu HbA1c.<sup>3</sup>



W związku z powyższym wnioskowane jest następujące wskazanie refundacyjne:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny opiera się na wynikach z opublikowanego w listopadzie 2018 roku badania randomizowanego DECLARE-TIMI-58<sup>91,92,93,94</sup> odnoszącym się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ocenianej w ramach twardych punktów końcowych w populacji chorych najbardziej odpowiadających praktyce klinicznej (w porównaniu do innych badań oceniających stosowanie konkretnych inhibitorów SGLT2). Tym samym badanie dla dapagliflozyny daje najlepsze podstawy do uogólniania wyników z próby klinicznej na warunki praktyki klinicznej.

Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją badania DECLARE-TIMI 58 (chorzy z cukrzycą typu 2 z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub obecnością wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>93</sup>) i jest zgodne ze standardami praktyki klinicznej wskazywanymi w wytycznych.

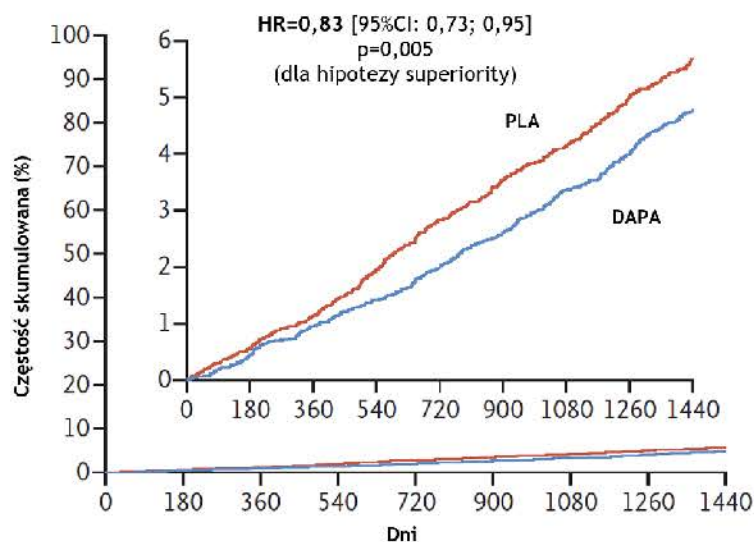


W badaniu DECLARE-TIMI-58 porównywano stosowanie DAPA i placebo **w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego (do standardowej terapii) u chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wysokim ryzykiem CV** (chorzy w wieku  $\geq 55$  lat z  $\geq 1$  tradycyjnym ryzykiem).

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

**Rys. 17. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58.93**

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



Korzyści obserwowane w DECLARE-TIMI 58 w ramach twardych punktów końcowych spowodują zmniejszenie kosztów leczenia, w tym bezpośrednich kosztów związanych z opieką szpitalną i kosztów pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy).

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

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny będzie powodowało modyfikację dotychczasowej terapii, w szczególność w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną. Zgodnie z badaniem randomizowanym Wilding 2014<sup>4</sup> obserwowano zmniejszenie dawki



przyjmowanej inuliny u chorych przyjmujących dodatkowo dapagliflozynę, w porównaniu do chorych stosujących insulinę z placebo.

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

Analiza w subpopulacji chorych z przebyłym wcześniej zawałem mięśnia sercowego z badania DECLARE-TIMI 58 wykazała większą redukcję ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; MACE) niż w pełnej populacji. W przypadku takiego zawężenia (do chorych po wyłącznie po zawale serca) oraz próbując zestawiać wyniki z wyniki dla pozostałych leków z tej grupy, wartości HR dla MACE są zbliżone i **wskazują na efekty klasy**. W subpopulacji po zawale serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]).<sup>5</sup> Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach chorych wskazują na wysokie korzyści stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Potwierdzeniem korzyści klinicznych z pojedynczych badań jest metaanaliza opublikowana w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkty końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE TIMI-58). Wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt nefroprotektyny: zmniejszenie o 11% ryzyka wystąpienia MACE (HR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,96], p=0,0014) oraz zmniejszenie o 45% ryzyka postępu chorób nerek (HR=0,55 [95%CI: 0,48; 0,64], p<0,0001).<sup>6</sup>

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT<sup>7</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 3.2.2. Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2, obecną praktykę kliniczną i status finansowania w Polsce ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia i jego optymalizacja.

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

Tab. 49. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub

Kryterium	Charakterystyka
	<p>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</p> <p>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</p>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),</li> <li>• zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt;60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny,</li> <li>• hospitalizacje z powodu niewydolności serca,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• udar niedokrwienny,</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt;60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),</li> <li>• poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),</li> <li>• rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP);</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• najważniejsze zdarzenia niepożądane,</li> </ul> <p>ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością <math>\geq 2\%</math> w którymkolwiek ramieniu badania</p>
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>

## Aneks 1 Preparaty refundowane w cukrzycy

Tab. 50. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy<sup>95</sup>.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich									
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915613	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990347124	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990914715	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	66,99	70,34	80,39	63,92	ryczałt	19,67
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298	111,13	116,69	129,35	95,88	ryczałt	37,47
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	115,94	121,74	134,40	95,88	ryczałt	42,52
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981	117,56	123,44	136,10	95,88	ryczałt	44,22
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	115,51	121,29	133,95	95,88	ryczałt	42,07
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	72,00	75,60	85,65	63,92	ryczałt	24,93
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	108,00	113,40	126,06	95,88	ryczałt	34,18
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	05909990617197	108,15	113,56	126,22	95,88	ryczałt	34,34
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990853014	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852314	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852017	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915019	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	05909991333553	173,03	181,68	198,34	191,76	ryczałt	14,58
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909990005482	57,67	60,55	70,59	63,92	ryczałt	9,87
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	173,02	181,67	198,33	191,76	ryczałt	14,57
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	133,10	95,88	ryczałt	41,22
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny									
Insulinum degludecum	Tresiba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991107864	224,21	235,42	252,21	183,56	30%	102,73
Insulinum degludecum	Tresiba Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909991107833	186,84	196,18	211,84	152,97	30%	87,69



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	151,20	158,76	174,42	152,97	30%	52,64
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	05909990005741	191,16	200,72	216,38	152,97	30%	92,23
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	107,32
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen /ClickStar)	05909990895717	172,80	181,44	197,10	152,97	30%	72,95
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	172,80	181,44	197,10	152,97	30%	72,95
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	528,44	458,91	30%	159,10
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765430	9,40	9,87	13,72	13,72	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05903792661600	13,12	13,78	18,80	18,80	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765386	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	05903792661563	6,57	6,90	10,04	10,04	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765409	8,10	8,51	12,00	12,00	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	05903792661587	11,16	11,72	16,21	16,21	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	11,73	12,32	14,58	7,38	ryczałt	10,40
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	23,49	24,66	28,51	14,75	ryczałt	16,96

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	23,44	24,61	28,46	14,75	ryczałt	16,91
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	5,86	6,15	7,32	3,69	ryczałt	6,83
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	11,73	12,32	14,58	7,38	ryczałt	10,40
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	17,60	18,48	21,62	11,06	ryczałt	13,76
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	8,80	9,24	11,00	5,53	ryczałt	8,67
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	17,60	18,48	21,62	11,06	ryczałt	13,76
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	120 tabl.	05909991352417	21,49	22,56	28,58	28,58	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	60 tabl.	05909991352400	10,75	11,29	15,14	14,75	ryczałt	3,59
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698141	5,34	5,61	7,87	7,38	ryczałt	3,69
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698172	8,00	8,40	11,54	11,06	ryczałt	3,68
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698257	7,94	8,34	11,83	11,83	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698271	11,88	12,47	16,96	16,96	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,33	23,45	29,47	29,47	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,33	23,45	29,47	29,47	30%	8,84
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	8,19	7,38	ryczałt	4,01
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	8,19	7,38	30%	3,02



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	16,30	14,75	ryczałt	4,75
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	16,30	14,75	30%	5,98
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	23,02	22,13	ryczałt	5,69
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	23,02	22,13	30%	7,53
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,17	11,73	15,58	14,75	ryczałt	4,03
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,17	11,73	15,58	14,75	30%	5,26
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	4,54	3,69	ryczałt	4,05
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	4,54	3,69	30%	1,96
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	8,98	7,38	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	8,98	7,38	30%	3,81
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	12,13	11,06	ryczałt	4,27
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	12,13	11,06	30%	4,39
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,98	19,93	25,42	25,08	ryczałt	5,78
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990079001	4,74	4,98	6,98	6,27	ryczałt	3,91
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990079025	9,49	9,96	13,45	12,54	ryczałt	4,11
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990079032	14,58	15,31	19,80	18,81	ryczałt	5,07

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	5,51	5,79	7,79	6,27	ryczałt	4,72
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	31,50	33,08	36,93	14,75	ryczałt	25,38
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist. po 15 szt.)	05909990624768	15,60	16,38	18,64	7,38	ryczałt	14,46
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist. po 15 szt.)	05909990213436	23,40	24,57	27,71	11,06	ryczałt	19,85
Metformini hydrochloridum	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	05909990654598	5,40	5,67	7,93	7,38	ryczałt	3,75
Metformini hydrochloridum	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909991032913	4,00	4,20	6,20	6,20	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	22,14	23,25	29,27	29,27	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	5,71	6,00	8,26	7,38	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,38	3,55	4,72	3,69	ryczałt	4,23
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,38	3,55	4,72	3,69	30%	2,14
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	5,28	5,54	7,54	6,27	ryczałt	4,47
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	11,71	12,30	14,56	7,38	ryczałt	10,38
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	23,43	24,60	28,45	14,75	ryczałt	16,90
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	7,87	8,26	9,43	3,69	ryczałt	8,94
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	15,55	16,33	18,59	7,38	ryczałt	14,41
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	23,33	24,50	27,65	11,06	ryczałt	19,79

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	9,02	9,47	11,23	5,53	ryczałt	8,90
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	18,04	18,94	22,08	11,06	ryczałt	14,22
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	30 tabl.	05909991271756	12,61	13,24	15,50	7,38	ryczałt	11,32
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	05909991271763	25,23	26,49	30,34	14,75	ryczałt	18,79
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	05909991271695	6,31	6,63	7,80	3,69	ryczałt	7,31
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	05909991271701	12,61	13,24	15,50	7,38	ryczałt	11,32
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	05909991271732	9,46	9,93	11,69	5,53	ryczałt	9,36
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	05909991271749	18,92	19,87	23,01	11,06	ryczałt	15,15
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765423	5,40	5,67	7,93	7,38	ryczałt	3,75
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765379	2,59	2,72	3,89	3,69	ryczałt	3,40
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765393	4,32	4,54	6,54	6,27	ryczałt	3,47
Metforminum	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909990789306	9,50	9,98	13,47	12,54	ryczałt	4,13
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248	5,67	5,95	8,21	7,38	ryczałt	4,03
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,99	4,19	5,36	3,69	ryczałt	4,87
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751	7,80	8,19	9,36	3,69	ryczałt	8,87
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990213429	11,70	12,29	14,05	5,53	ryczałt	11,72

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	11,38	11,95	15,79	14,75	ryczałt	4,24
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05909990933198	16,84	17,68	22,70	22,13	ryczałt	5,37
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	5,69	5,97	8,23	7,38	ryczałt	4,05
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	5,69	5,97	8,23	7,38	30%	3,06
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	9,69	10,17	13,66	12,54	ryczałt	4,32
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277	14,31	15,03	19,52	18,81	ryczałt	4,79
Metforminum	Metformin Blue fish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	3,94	4,14	6,40	6,40	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Blue fish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,00	2,10	3,27	3,27	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,02	3,17	5,18	5,18	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990462018	2,81	2,95	4,12	3,69	ryczałt	3,63
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990928019	4,75	4,99	6,99	6,27	ryczałt	3,92
Metforminum	Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990495115	2,81	2,95	4,12	3,69	ryczałt	3,63
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	05909990221028	22,36	23,48	29,50	29,50	ryczałt	6,40
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990220984	5,59	5,87	8,14	7,38	ryczałt	3,96
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990220991	11,18	11,74	15,59	14,75	ryczałt	4,04
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	05909990221004	16,77	17,61	22,63	22,13	ryczałt	5,30
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	05909990457236	11,19	11,75	15,60	14,75	ryczałt	4,05

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990457212	3,19	3,35	4,52	3,69	ryczałt	4,03
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990457229	5,59	5,87	8,14	7,38	ryczałt	3,96
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	04013054024331	8,39	8,81	11,95	11,06	ryczałt	4,09
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	05909990457335	19,07	20,02	25,51	25,08	ryczałt	5,87
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990457311	4,75	4,99	6,99	6,27	ryczałt	3,92
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	05909990457328	9,45	9,92	13,42	12,54	ryczałt	4,08
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348	14,31	15,03	19,52	18,81	ryczałt	4,79
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika									
Gliclazidum	Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155	9,72	10,21	12,58	7,98	ryczałt	7,80
Gliclazidum	Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162	9,72	10,21	12,58	7,98	ryczałt	7,80
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	05909990359912	8,86	9,30	10,96	5,32	ryczałt	8,84
Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991216023	8,64	9,07	11,44	7,98	ryczałt	6,66
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909990443017	20,90	21,95	24,32	7,98	ryczałt	19,54
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	05909990911127	13,50	14,18	16,55	7,98	ryczałt	11,77
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	120 tabl.	05909991200237	25,81	27,10	31,09	15,95	ryczałt	21,54

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224	12,96	13,61	15,98	7,98	ryczałt	11,20
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231	19,44	20,41	23,72	11,97	ryczałt	16,55
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100	14,04	14,74	17,11	7,98	ryczałt	12,33
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131	28,08	29,48	33,47	15,95	ryczałt	23,92
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	05909991267230	19,39	20,36	23,67	11,97	ryczałt	16,50
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	05909991004002	9,57	10,05	12,42	7,98	ryczałt	7,64
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	05909991004026	17,82	18,71	22,02	11,97	ryczałt	14,85
Gliclazidum	Gliclazide Zentiva, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991205867	9,67	10,15	12,52	7,98	ryczałt	7,74
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991256548	9,18	9,64	12,01	7,98	ryczałt	7,23
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991263171	18,36	19,28	23,27	15,95	ryczałt	13,72
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299	12,92	13,57	15,93	7,98	ryczałt	11,15
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305	25,84	27,13	31,12	15,95	ryczałt	21,57
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267186	8,91	9,36	11,73	7,98	ryczałt	6,95
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991267193	17,82	18,71	22,70	15,95	ryczałt	13,15

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	05909990828340	14,04	14,74	17,11	7,98	ryczałt	12,33
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648	8,75	9,19	11,56	7,98	ryczałt	6,78
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991257392	9,57	10,05	12,42	7,98	ryczałt	7,64
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991257408	17,50	18,38	22,37	15,95	ryczałt	12,82
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990744817	4,61	4,84	6,09	3,99	ryczałt	5,30
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916	7,78	8,17	10,53	7,98	ryczałt	5,75
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012	12,96	13,61	16,92	11,97	ryczałt	9,75
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111	11,88	12,47	16,46	15,95	ryczałt	6,91
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566082	4,10	4,31	5,56	3,99	ryczałt	4,77
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566105	6,70	7,04	9,41	7,98	ryczałt	4,63
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566129	9,61	10,09	13,40	11,97	ryczałt	6,23
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566143	11,83	12,42	16,41	15,95	ryczałt	6,86
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097615	3,88	4,07	5,32	3,99	ryczałt	4,53
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097516	7,85	8,24	10,61	7,98	ryczałt	5,83
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097417	11,55	12,13	15,44	11,97	ryczałt	8,27



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097318	13,81	14,50	18,49	15,95	ryczałt	8,94
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990430543	6,32	6,64	9,01	7,98	ryczałt	4,23
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990430567	12,58	13,21	17,20	15,95	ryczałt	7,65
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337453	2,97	3,12	4,37	3,99	ryczałt	3,58
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337521	5,94	6,24	8,61	7,98	ryczałt	3,83
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338078	8,91	9,36	12,67	11,97	ryczałt	5,50
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338146	11,83	12,42	16,41	15,95	ryczałt	6,86
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338207	18,36	19,28	24,52	23,93	ryczałt	10,19
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991365790	5,64	5,92	8,29	7,98	ryczałt	3,51
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991365868	8,46	8,88	12,19	11,97	ryczałt	5,02
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991365936	11,28	11,84	15,83	15,83	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991075378	2,16	2,27	3,52	3,52	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991075590	5,08	5,33	7,71	7,71	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991075798	6,48	6,80	10,11	10,11	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991075996	10,15	10,66	14,65	14,65	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991325282	2,43	2,55	3,80	3,80	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991325305	4,59	4,82	7,19	7,19	ryczałt	3,20



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991325312	6,91	7,26	10,57	10,57	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991325329	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085903	3,11	3,27	4,52	3,99	ryczałt	3,73
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085927	5,68	5,96	8,33	7,98	ryczałt	3,55
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085934	8,55	8,98	12,28	11,97	ryczałt	5,11
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085941	11,53	12,11	16,10	15,95	ryczałt	6,55
Glimepiridum	Synglic, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570348	2,72	2,86	4,11	3,99	ryczałt	3,32
Glimepiridum	Synglic, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570355	5,57	5,85	8,22	7,98	ryczałt	3,44
Glimepiridum	Synglic, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570362	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Synglic, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573196	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Synglic, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570379	17,81	18,70	23,93	23,93	ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990791712	5,35	5,62	6,87	3,99	ryczałt	6,08
17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza									
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	10,15	10,66	14,29	14,29	30%	4,29
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386	5,18	5,44	7,54	7,15	30%	2,54
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990285518	13,28	13,94	17,57	14,29	30%	7,57
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990285419	7,45	7,82	9,92	7,15	30%	4,92

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 szt. (6 blist. po 15 szt.)	05909990335541	22,36	23,48	28,18	21,44	30%	13,17
85.0, Hormony trzustki - glukagon									
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909990693313	51,81	54,40	64,34	64,34	ryczałt	3,20
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny									
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991096106	160,38	168,40	184,94	178,14	30%	60,24
<b>Dapagliflozinum</b>	<b>Forxiga, tabl. powł., 10 mg</b>	<b>30 szt.</b>	<b>05909990975884</b>	<b>153,90</b>	<b>161,60</b>	<b>178,14</b>	<b>178,14</b>	<b>30%</b>	<b>53,44</b>
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991138509	146,99	154,34	170,38	166,26	30%	54,00
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1									
Dulaglutidum	Trulicity, roztw. do wstrz., 1,5 mg	2 wstrz. po 0,5 ml	05909991219161	174,20	182,91	199,98	199,98	30%	59,99
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 0,25 mg	1 wstrz. po 1,5 ml + 4 igły	05909991389901	322,92	339,07	360,72	360,72	30%	108,22
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 0,5 mg	1 wstrz. po 1,5 ml + 4 igły	05909991389918	322,92	339,07	360,72	360,72	30%	108,22
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg	1 wstrz. po 3 ml + 4 igły	05909991389956	322,92	339,07	360,72	360,72	30%	108,22

## Spis tabel

Tab. 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r. <sup>46</sup> .....	8
Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	14
Tab. 3. Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce. ....	19
Tab. 4. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ za lata 2015-2017. ....	19
Tab. 5. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 .....	20
Tab. 6. Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS). ....	23
Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę wśród dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS). ....	24
Tab. 8. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę w Polsce dla lat 2019-2025 (na podstawie danych NFZ i GUS). ....	25
Tab. 9. Świadczenia udzielone osobom dorosłym z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) w latach 2013-2018 w Polsce (na podstawie danych NFZ). ....	25
Tab. 10. Umieralność z powodu cukrzycy w Polsce w 2017 r. ....	26
Tab. 11. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy (dorośli) w Polsce (na podstawie danych NFZ). ....	27
Tab. 12. RGK - obciążenie chorobą w Polsce w 2017 r. — DALY, YLL, YLD* (liczba/współczynnik na 100 000 osób). ....	28
Tab. 13. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2. ....	30
Tab. 14. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA 2020. ....	37
Tab. 15. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg AACE/ACE 2019. ....	40
Tab. 16. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ESC/EASD 2019. ....	43
Tab. 17. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA i EASD. ....	45
Tab. 18. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg NICE 2016. ....	49
Tab. 19. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2019. ....	53
Tab. 20. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg CDA 2018. ....	56
Tab. 21. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg IDF 2017. ....	60
Tab. 22. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ACP 2017. ....	60
Tab. 23. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg SIGN 2017. ....	61
Tab. 24. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2. ....	63
Tab. 25. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię* - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2022. ....	64
Tab. 26. Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 (raport NFZ). ....	67
Tab. 27. Częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce. ....	68
Tab. 28. Odsetek chorych z GFR > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> przyjęty w analizie. ....	69

---

Tab. 29. Udział 1 OAD, 2 OADs, 3 OADs i INS* w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w oparciu o najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów. ....	69
Tab. 30. Odsetki pacjentów z HbA1c $\geq$ 8% przyjęte w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym. ....	70
Tab. 31. Odsetki chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c $\geq$ 8%, HbA1c > 7% i HbA1c pomiędzy 7% a 8%) przyjęte w analizie. ....	71
Tab. 32. Powikłania cukrzycy - Witek 2012. ....	72
Tab. 33. Odsetki chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przyjęte w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym. ....	72
Tab. 34. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.* ....	73
Tab. 35. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji. ....	75
Tab. 36. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (w rozbiciu na 3 subpopulacje).* ....	76
Tab. 37. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny. ....	77
Tab. 38. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	79
Tab. 39. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo <sup>a</sup> i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. ....	82
Tab. 40. Wnioskowany sposób finansowania. ....	89
Tab. 41. Wnioskowane wskazanie. ....	89
Tab. 42. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga <sup>®</sup> , tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.). ....	93
Tab. 43. Proponowana cena dapagliflozyny (Forxiga <sup>®</sup> , tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) ■ ■ .....	93
Tab. 44. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2, stan na 27.02.2020 r. ....	94
Tab. 45. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny. ....	104
Tab. 46. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy. ....	110
Tab. 47. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2*. ....	126
Tab. 48. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą wg ESC/EASD z 2019 r. <sup>46</sup> .....	135
Tab. 49. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	139
Tab. 50. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy. ....	141

---

## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat leczenia w cukrzycy typu 2 wg ESC/EASD z 2019 r. <sup>46</sup> .....	9
Rys. 2. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), EMPA-REG (empagliflozyna) i CANVAS (kanagliflozyna) w populacji ogólnej. <sup>90</sup> .....	10
Rys. 3. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. <sup>93,94</sup> .....	10
Rys. 4. Wykres zależności spadku częstości wystąpienia MACE od obniżenia poziomu HbA1c.....	11
Rys. 5. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58. <sup>93</sup> .....	12
Rys. 6. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ). .....	23
Rys. 7. Liczba i odsetek dorosłej ludności chorej na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (2018 r.; na podstawie danych NFZ i GUS). .....	24
Rys. 8. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2020.....	39
Rys. 9. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ACE 2020. <sup>45</sup> .....	42
Rys. 10. Schemat leczenia w cukrzycy typu 2. ....	45
Rys. 11. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD (aktualizacja 2019). .....	48
Rys. 12. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.....	55
Rys. 13. Insulinoterapia w cukrzycy typu 2. ....	56
Rys. 14. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG i CANVAS w populacji ogólnej. ....	136
Rys. 15. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. <sup>1, 2, 93, 94</sup> .....	136
Rys. 16. Wykres zależności spadku częstości wystąpienia MACE od obniżenia poziomu HbA1c. <sup>3</sup> .....	137
Rys. 17. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58. <sup>93</sup> .....	138



---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME, Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- <sup>2</sup> Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
- <sup>3</sup> Ambrosi P, Dumas A, Villani P, Giorgi R. Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo. *Cardiology*. 2020 Feb 21:1-5.
- <sup>4</sup> Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Feb;16(2):124-36.
- <sup>5</sup> Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelner TA, Mosenzon O, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Nicolau JC, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2516-2527.
- <sup>6</sup> Zelner TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
- <sup>7</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>8</sup> World Health Organization. About Diabetes. [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html) [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>9</sup> Gajewski P, Solnica B, Sieradzki J. Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy. Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). <http://www.mp.pl/artykuly/1161> [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>10</sup> Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- <sup>11</sup> DeFronzo RA. Od triumwiratu do „złowieszczo oktetu”: nowy model leczenia cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 2009, tom 10, 3, 106-34.
- <sup>12</sup> Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm Pol* 2009;65(6):425-38. [http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6\\_2009/10\\_\\_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10__postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf) [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>13</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [stan na 20.12.2019 r.].
-

<sup>14</sup> Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P. Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-2009, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH, Warszawa 27.09.2011 za International Diabetes Federation.: <http://www.idf.org> (6.11.2010).

<sup>15</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.

<sup>16</sup> Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html> [stan na 23.12.2019 r.].

<sup>17</sup> Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia Ludności Polski w 2014 roku, Warszawa 2016. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/> [stan na 20.12.2019 r.].

<sup>18</sup> World Health Organization - Diabetes country profiles, 2016. Poland. [https://www.who.int/diabetes/country-profiles/pol\\_en.pdf](https://www.who.int/diabetes/country-profiles/pol_en.pdf), [https://www.who.int/diabetes/country-profiles/diabetes\\_profiles\\_explanatory\\_notes.pdf](https://www.who.int/diabetes/country-profiles/diabetes_profiles_explanatory_notes.pdf), <http://ncdrisc.org/country-profile.html> [stan na 20.12.2019 r.].

<sup>19</sup> Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<sup>20</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4330.9.2019. Data ukończenia: 30 kwietnia 2019 r. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019\\_ozempic\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019_ozempic_bip.pdf) [dostęp 23.12.2019 r.]

<sup>21</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.12.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/080/AWA/80\\_AWA\\_OT\\_4350\\_12\\_Victoza\\_liraglutyd\\_2017%2008%2031.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AWA/80_AWA_OT_4350_12_Victoza_liraglutyd_2017%2008%2031.pdf) [stan na 20.12.2019 r.]

<sup>22</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.11.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017\\_TRULICITY\\_dulaglutidum\\_AWA\\_31.08.2017\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017_TRULICITY_dulaglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf) [stan na 20.12.2019 r.].

<sup>23</sup> Podsumowanie Projektu Rozpowszechnienie Cukrzycy i Koszty NFZ oraz pacjenta - A.D. 2017. [https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza\\_cukrzyca\\_raport\\_ko%C5%84cowy.pdf](https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84cowy.pdf) [dostęp: 05.03.2020 r.]

---

- 
- <sup>24</sup> NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>25</sup> World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/) [stan na 23.12.2019 r.]
- <sup>26</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <http://www.healthdata.org/gbd> [stan na 23.12.2019 r.].
- <sup>27</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Whiosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/AWA/014\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_LANTUS\\_2013.03.07.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf) [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>28</sup> American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S13-S28
- <sup>29</sup> Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019 [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>30</sup> World Health Organization. Classifications, <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/> [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>31</sup> Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009;2:36-41. [http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901\\_farmacja\\_cukrzyca.pdf](http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf) [stan na 23.10.2018 r.].
- <sup>32</sup> Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. *Przew Lek* 2009; 1: 14-21.
- <sup>33</sup> Karnafel W. Przewlekłe powikłania cukrzycy - patogeneza, implikacje kliniczne. *Przew Lek* 2000, 9, 61-61-68.
- <sup>34</sup> Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- <sup>35</sup> Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- <sup>36</sup> Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyni* 2010, tom 7, nr 3, 118-25.
- <sup>37</sup> Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>38</sup> Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13.
- <sup>39</sup> The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
-



- <sup>40</sup> Garca-Estévez DA1, Araújo-Vilar D, Saavedra-González A, Fiestras-Janeiro G, Cabezas-Cerrato J. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism*. 2004 Nov;53(11):1462-6.
- <sup>41</sup> Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych- dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2-„Inertia Preventiva”. *Medycyna Metaboliczna*. 2010;14(1):43-8.
- <sup>42</sup> Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002, tom 3, nr 4, 181-185.
- <sup>43</sup> Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Leczenie cukrzycy typu 2 z wyłączeniem insuliny. *Postępy Nauk Medycznych* 5/2009, s. 355-363.
- <sup>44</sup> American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1): S98-S110. [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1) [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>45</sup> Garber A. et al.: Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary; *Endocrine Practice* 2020;26(1).
- <sup>46</sup> Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. [Epub ahead of print]; <https://www.escardio.org/>, <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz486/5556890> [stan na 27.02.2020 r.]
- <sup>47</sup> Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4.
- <sup>48</sup> Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. [Epub ahead of print]
- <sup>49</sup> National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, last updated August 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [stan na 27.02.2020 r.]
- <sup>50</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabete. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/algorithm-for-blood-glucose-lowering-therapy-in-adults-with-type-2-diabetes-pdf-2185604173> [stan na 27.02.2020 r.]
- <sup>51</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Managing blood glucose in adults with type 2 diabetes. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults> [dostęp: 24.12.2019 r.]
- <sup>52</sup> Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2019;5(1):1-110. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet* 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.
- <sup>53</sup> Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in

- 
- Canada. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1):S1-S325. <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf> [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>54</sup> International Diabetes Federation, 2017. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>55</sup> International Diabetes Federation, 2013. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html> [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>56</sup> Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 21;166(4):279-290.
- <sup>57</sup> Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2018 Apr 17;168(8):569-576. doi: 10.7326/M17-0939. Epub 2018 Mar 6.
- <sup>58</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017), Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf> [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>59</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017), Management of diabetes A national clinical guideline. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf> [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>60</sup> NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>61</sup> Medycyna Praktyczna. Interna, Nefropatia cukrzycowa. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.4.1>. [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>62</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceń nr 36/2019, Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30x11), kod EAN: 5909990975884, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$ , <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.]
- <sup>63</sup> Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabet. Prak.* 2006;7(1):8-15.
- <sup>64</sup> Bała MM, Płaczekiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Bała MM, Płaczekiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Jan-Feb;121(1-2):7-17.
- <sup>65</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. *Diabet. Klin.* 2012;1,1:3-11.
- <sup>66</sup> Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, Niewada M, Kamiński B, Kraml P, Madacsy L and the DEPAC Group. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional
-

survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabetic Medicine*, 2008;25:1195-1203.

<sup>67</sup> Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *Diabet. Prakt.* 2008; 9: 132-139.

<sup>68</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Ozempic, Zlecenie nr 56/2019, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc> [stan na 12.02.2020 r.].

<sup>69</sup> [Redacted]

<sup>70</sup> Jude EB, O'Leary C, Myland M, Nixon M, Gooch N, Shaunik A, Lew E. Evaluating glycaemic control in patients poorly controlled on oral antidiabetic drugs in real-world setting: Results from assessing the Appropriate Timing of Type 2 diabetes INTensification (ATTAIN). *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019 Sep 29;3(1):e00094. doi: 10.1002/edm2.94. eCollection 2020 Jan.

<sup>71</sup> European Medicines Agency. Forxiga. Charakterystyka Produktu Leczniczego, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf) [stan na 27.02.2020 r.].

<sup>72</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na 20.12.2019 r.].

<sup>73</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 10 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2020 r. Dz.U. 2019 poz. 1778. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190001778> [stan na 20.12.2019 r.]

<sup>74</sup> WHO ATC/DDD Index 2014. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [stan na 20.12.2019 r.].

<sup>75</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii”.

<sup>76</sup> Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

<sup>77</sup> Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.



- 
- <sup>78</sup> Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Eriksson JW, Norhammar A, Bodegard J, Birkeland KI. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20(2):344-351.
- <sup>79</sup> Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun;19(6):831-841.
- <sup>80</sup> Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$ .
- <sup>81</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.
- <sup>82</sup> Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, London GM, Massy Z, Ruggenenti P, Porrini E, Wiecek A, Zoccali C, Mallamaci F, Hornum M. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Feb 1;34(2):208-230.
- <sup>83</sup> Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- <sup>84</sup> Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23.
- <sup>85</sup> Czupryniak L, Nieznaj M, Szymańska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M. Wpływ insulinoterapii na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2. Czy należy obawiać się leczenia insuliną osób otyłych? *Przew Lek.* 2008;3:35-38.
- <sup>86</sup> Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek.* 2000;7:90-97.
- <sup>87</sup> Zlecenie MZ nr 144/2013. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 590999097584. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>88</sup> Zlecenie MZ nr 240/2014. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 20.12.2019 r.].
- <sup>89</sup> Zlecenie MZ nr 36/2019. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 31.12.2019 r.].
-

<sup>90</sup> Wittbrodt E. T, Eudicone J, M, Bell K. F., Enhoffer D. M., Latham K., Green J. B., Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population, *Am J Manag Care*, 2018 Apr;24(8 Suppl):S138-S145.

<sup>91</sup> AstraZeneca. Farxiga achieved a positive result in the Phase III DECLARE-TIMI 58 trial, a large cardiovascular outcomes trial in 17,000 patients with type-2 diabetes. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html> [stan na 20.12.2019 r.].

<sup>92</sup> ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). NCT01730534. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01730534> [stan na 20.12.2019 r.].

<sup>93</sup> Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7.

<sup>94</sup> Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217. Epub 2018 Feb 14.

<sup>95</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 27.02.2020 r.].