



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02-661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 25.02.2021 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

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

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 25.02.2021 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.1.2021.DG.9. Pierwotnie analiza została zakończona 14.10.2020 r. W analizie zamieszczono opis wytycznych *ADA EASD 2019*. Zgodnie z prośbą przeprowadzono także aktualizację analizy względem nowego *Obwieszczenia MZ* obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

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

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Populacja docelowa .....	12
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	15
3.3. Etiologia i patogenezę .....	16
3.4. Rozpoznawanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	20
<b>3.5.2. Rokowanie i powikłania .....</b>	<b>21</b>
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	24
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	27
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	31
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	31
3.7.2. Aktualna praktyka w Polsce.....	55
3.8. Niezaspokojona potrzeba medyczna.....	57
<b>4. Interwencja – kanagliflozyna .....</b>	<b>60</b>
4.1.1. Rekomendacje finansowe .....	64

---

---

<b>5. Komparatory</b> .....	<b>71</b>
5.1. Komparatory .....	74
<b>6. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>82</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów</b> .....	<b>86</b>
<b>8. Kierunki analiz</b> .....	<b>87</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	87
8.2. Analiza ekonomiczna .....	93
<b>8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</b> .....	94
<b>9. Załączniki</b> .....	<b>95</b>
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	95
<b>10. Spis tabel</b> .....	<b>96</b>
<b>11. Bibliografia</b> .....	<b>97</b>

---

## Indeks skrótów

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

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDF	ang. <i>International Diabetes Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
IFG	ang. <i>impaired fasting glucose</i> – nieprawidłowa glikemia na czczo
IGT	ang. <i>impaired glucose tolerance</i> – nieprawidłowa tolerancja glukozy
KAN	kanagliflozyna
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LMMG	ang. <i>Lancashire Medicines Management Group</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
MET	metformina
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGT	ang. <i>normal glucose tolerance</i> – prawidłowa tolerancja glukozy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NPH	ang. <i>Neutral Protamin Hagedorn</i> – insulina izofanowa
OGTT	ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> – doustny test obciążenia glukozą
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PChN	przewlekła choroba nerek
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPAR- $\gamma$	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors-<math>\gamma</math></i> – receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów- $\gamma$
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> – Australijskie Kolegium Lekarzy Ogólnych
SGLT-2	ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytucznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SU	ang. <i>sulfonylurea</i> – pochodne sulfonilomocznika
TZD	tiazolidynodiony (glitazony)
UGE	ang. <i>urinary glucose excretion</i> – wydzielanie glukozy do moczu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

Skrót	Rozwinięcie
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

---

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka).

### POPULACJA

Dorośli z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 (DM2), u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny:

- ⊗ dla terapii skojarzonej dwulekowej populacja docelowa obejmuje chorych bez względu na poziom HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana) oraz ryzyko naczyniowo-sercowe;
- ⊗ dla terapii skojarzonej trójlekowej populacja docelowa obejmuje chorych z HbA<sub>1c</sub> <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego. Produkt leczniczy Invokana® będzie dołączany do terapii chorych, stosujących już leczenie hipoglikemizujące (wnioskowane wskazanie nie obejmuje zatem stosowania badanej interwencji w ramach monoterapii).

Obecnie lek Invokana® jest już finansowany w Polsce w leczeniu cukrzycy w ramach terapii trójlekowej w następującym wskazaniu: cukrzyca typu 2, u chorych przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

Dlatego też wnioskowane wskazanie w przypadku terapii trójlekowej obejmuje chorych z HbA<sub>1c</sub> <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

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

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

Według najnowszych danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) na 2019 rok, obecnie na świecie 351,7 milionów osób w wieku produkcyjnym (20–64 lata) jest chorych na cukrzycę. Szacuje się, że ta liczba zwiększy się do 417,3 milionów do roku 2030 i 486,1 milionów do 2045 roku.

Cukrzyca typu 2 początkowo przebiega bezobjawowo. Objawy mogą pojawić się dopiero po kilku latach, w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi. Dlatego też choroba często rozpoznawana jest przypadkowo, podczas badań profilaktycznych czy wykonywanych z powodu wystąpienia innej choroby.



Utajony, bezobjawowy przebieg choroby powoduje opóźnienie wdrożenia farmakoterapii, która mogłaby zapobiec powikłaniom. **Ostre powikłania cukrzycy** (m.in. kwasica ketonowa, hipoglikemia, kwasica mleczanowa) **stanowią bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia** chorych. Natomiast, w następstwie **przewlekłych powikłań** (tj. mikroangiopatia cukrzycowa, neuropatia cukrzycowa, choroba niedokrwienna serca, choroba naczyniowa mózgu) u chorych z cukrzycą typu 2 następuje **skrócenie życia średnio o 4-6 lat**. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca jest główną przyczyną utraty widzenia, niewydolności nerek, zawałów serca, udaru mózgu i amputacji kończyn dolnych. **W konsekwencji cukrzycy co 30 sekund na świecie jest przeprowadzana amputacja kończyny dolnej lub jej części**. Retinopatia cukrzycowa dotyka ponad jednej trzeciej osób z cukrzycą i jest główną przyczyną utraty wzroku wśród dorosłych w wieku produkcyjnym. Przewlekła choroba nerek występuje u osób z cukrzycą 10 razy częściej niż u osób zdrowych. Według danych IDF szacuje się, że na świecie około 4,2 miliona osób dorosłych w wieku 20–79 lat mogło umrzeć z powodu cukrzycy i jej powikłań w 2019 roku. **Oznacza to 1 zgon co każde 8 sekund**.

**Oprócz wpływu na przedwczesną śmiertelność i niższą jakość życia z powodu powikłań, cukrzyca wywiera również znaczący wpływ ekonomiczny** na kraje, systemy opieki zdrowotnej i indywidualne osoby chore na cukrzycę oraz ich rodziny. Obciążenie chorobą przekłada się na zwiększoną liczbę dni zwolnień z pracy, wcześniejsze przechodzenie na renty i emerytury, koszty transportu medycznego, a także na konieczność opieki przez osoby trzecie. Z uwagi na powyższe, istotnym jest skuteczne leczenie oraz edukacja prozdrowotna mająca na celu profilaktykę powikłań cukrzycy typu 2 jak i samej choroby.

Cele leczenia cukrzycy obejmują uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, masy ciała. Skuteczne leczenie cukrzycy ma także na celu zapobieganie rozwojowi powikłań.

Wiele obecnie dostępnych terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy może wpływać na istotny przyrost masy ciała chorych i hipoglikemię. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2 (kotransporter sodowo-glukozowy). Poprzez hamowanie SGLT-2, lek ten zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy i w ten sposób zwiększa wydzielenie glukozy do moczu, co skutkuje u chorych na DM2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. **Terapia flozynami może zmniejszyć koszty leczenia powikłań cukrzycy. Co więcej może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię**. Co ważne lek Invokana® podawany jest w wygodnej formie tabletek.

Obecnie produkt leczniczy Invokana® jest refundowany w Polsce w leczeniu jedynie wąskiej populacji chorych. Lek ten nie jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach terapii dwulekowej u chorych na DM2 oraz w ramach trójlekowej u chorych z DM2 z HbA<sub>1c</sub> < 8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. **U tych chorych istnieje obecnie wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna. Chorzy ci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2**. Refundacja leku Invokana® w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia w tej grupie chorych, a tym samym na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

Należy podkreślić iż **objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana® we wnioskowanej populacji docelowej wpisuje się w Strategię prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025** według której jednym z priorytetów jest poszerzenie dostępu do opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy pozwalających na utrzymanie optymalnych parametrów cukrzycy, efektywność w zakresie prewencji powikłań i zapobieganie groźnym epizodom hipoglikemii.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Invokana®.</p> <p>Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi <math>\geq 60</math> ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę.</p> <p>W ramach niniejszej analizy rozpatrywane jest zastosowanie kanagliflozyny w ramach terapii skojarzonej dwulekowej lub trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny. Analiza aktualnej praktyki klinicznej wskazuje że najczęściej stosowanym schematem terapii u chorych na DM2 pozostaje terapia skojarzona z metforminą (MET) i pochodnymi sulfonilomocznika (SU). Zasadne zdaje się więc stwierdzenie, iż <b>KAN stosowana będzie w ramach terapii dwulekowej z MET a w przypadku terapii trójlekowej z MET + SU.</b> Wnioskowana interwencja została zatem zawężona do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej skojarzeń.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPARATOR</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Analiza zaleceń przedstawionych w najnowszych wytycznych klinicznych (w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 roku) i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wskazuje że komparatorami dla kanagliflozyny stosowanej w zdefiniowanej populacji docelowej są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4<sup>1</sup>, agonistami receptora GLP-1<sup>2</sup>, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-<math>\gamma</math><sup>3</sup>;</li> <li>⊗ dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora PPAR-<math>\gamma</math>.</li> </ul>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>• FPG (stężenie glukozy w osoczu na czczo);</li> <li>• masa ciała i parametry składu ciała;</li> <li>• parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów;</li> <li>• jakość życia chorych;</li> <li>• stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej;</li> <li>• częstość występowania hipoglikemii;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Wskazane punkty końcowe odpowiadają polskim i zagranicznym wytycznym klinicznym w zakresie parametrów które powinny podlegać w ocenie w ramach realizacji celów leczenia cukrzycy typu II.</b></p> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na kontrolę glikemii).</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>

<sup>1</sup> dipeptydylopeptydaza 4

<sup>2</sup> peptyd glukagonopodobny-1

<sup>3</sup> receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów- $\gamma$

---

## 1. Cel analizy

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

## 2. Metodyka

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

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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

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

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Invokana® jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:

- ⊗ w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań;
- ⊗ w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [ChPL Invokana®].

**Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego** i obejmuje dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę (KAN) w ramach terapii skojarzonej (dwulekowej lub trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny<sup>4</sup>. Oznacza to, iż produkt leczniczy Invokana® będzie dołączany do terapii chorych, stosujących już leczenie hipoglikemizujące (wnioskowane wskazanie nie obejmuje zatem stosowania KAN w ramach monoterapii).

Obecnie lek Invokana® jest już finansowany w Polsce w leczeniu cukrzycy w ramach terapii trójlekowej w następującym wskazaniu: cukrzyca typu 2, u chorych przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana)  $\geq 8\%$  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

---

<sup>4</sup> wyłączenie insuliny ze schematu terapii z KAN, nie oznacza wykluczenia jej ze schematów terapeutycznych rozpatrywanych w ramach potencjalnych komparatorów

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

W związku z powyższym wnioskowane wskazanie w przypadku terapii trójlekowej obejmuje chorych z  $HbA_{1c} < 8\%$  lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

**Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy dla leku Invokana® obejmuje dorosłych chorych na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach:**

- ⊕ **terapii skojarzonej dwulekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy bez względu na poziom  $HbA_{1c}$  oraz ryzyko sercowo-naczyniowe);**
- ⊕ **terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z  $HbA_{1c} < 8\%$  lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego).**

Flozyny to nowoczesna grupa leków, która oprócz pozytywnych rezultatów obserwowanych w terapii chorych diabetologicznych, wykazują działanie kardioprotekcyjne. Fakt ten wiąże się ze zmniejszoną liczbą powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, ale również w obrębie nerek. W efekcie terapia flozynami może zmniejszyć koszty leczenia powikłań cukrzycy. Wytyczne kliniczne, w tym polskie wytyczne *PTD 2020* zalecają stosowanie inhibitorów SGLT-2 do których należy KAN w ramach leczenia skojarzonego już w II etapie leczenia cukrzycy w ramach terapii dwulekowej i trójlekowej. Należy zauważyć iż mimo że polskie wytyczne kliniczne leczenia cukrzycy w II etapie leczenia różnicują chorych względem rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej lub przewlekłej choroby nerek (choroba obecna lub nie) to w obu grupach chorych wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów SGLT-2.

**Wskazana populacja docelowa obejmuje więc także chorych bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.** Ma to na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanej grupy chorych, u których występuje największe zapotrzebowanie odnośnie refundacji nowej, skutecznej opcji terapeutycznej. Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię (z wyłączeniem insuliny) w leczeniu chorych z populacji docelowej, mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w tej grupie chorych. Terapia ta także może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię.

**Należy podkreślić iż objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana® we wnioskowanej populacji docelowej wpisuje się w *Strategię prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025*. W strategii tej wskazano iż cukrzyca w Polsce potrzebuje redefinicji, ponieważ dziś nie wystarczy już jej medyczny aspekt. Medycyna bowiem coraz lepiej radzi sobie z cukrzycą, w tyle pozostają rozwiązania systemowe i zrozumienie na poziomie społecznym i indywidualnym. Jednym z priorytetów wskazanych w *Strategii prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025* jest **poszerzanie dostępu do opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy pozwalających na utrzymanie optymalnych parametrów cukrzycy, efektywność w zakresie prewencji powikłań i zapobieganie groźnym epizodom hipoglikemii [IPPEZ]**.**

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych, w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 roku (szczegółowo opisano je w rozdziale 3.7.1), w II etapie leczenia cukrzycy typu 2, kiedy monoterapia metforminą (MET) w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, należy dodać do metforminy drugi lek np. inhibitor SGLT-2 (kotransporter sodowo-glukozowy) do których należy kanagliflozyna. W kolejnym etapie leczenia wytyczne zalecają terapię trójlekową z zastosowaniem MET (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania takich jak: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4 (dipeptydylopeptydaza 4), agoniści receptora GLP-1 (peptyd glukagonopodobny-1), inhibitory SGLT-2, akarboza lub agonista PPAR-γ (receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów-γ). Zalecana jest także insulinoterapia.

Analiza aktualnej praktyki leczenia chorych na DM2 w Polsce (opisana szczegółowo w rozdziale 3.7.2) wskazuje iż obecnie w Polsce w przypadku terapii dwulekowej najczęściej stosowana jest MET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (SU). W przypadku terapii trójlekowej najczęściej podawane schematy obejmowały MET + pochodne sulfonilomocznika + insulinę/akarbozę. Spośród wyżej wymienionych, oprócz MET, finansowane w Polsce w leczeniu populacji docelowej są SU (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd) oraz insuliny i akarboza.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę, iż najczęściej stosowanym schematem terapii u chorych na DM2 pozostaje terapia z MET i SU, zasadne zdaje się stwierdzenie,  **iż KAN stosowana będzie w ramach terapii dwulekowej z MET a w przypadku terapii trójlekowej z MET + SU.**



**Wnioskowana interwencja została zatem zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń.** Należy podkreślić iż takie podejście zostało zaakceptowane przez AOTMiT we wniosku składanym dla leku Invokana® w 2018 roku [REK AOTMiT 2018].

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Mianem cukrzycy określa się grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (podwyższone stężenie glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny [Nowakowski 2002, PTD 2020].

W 1999 roku przyjęto powszechnie akceptowany, zaproponowany przez komitet ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO,) podział uwzględniający etiologię poszczególnych typów choroby. Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy jest stosowana przez większość organizacji zajmujących się problematyką cukrzycy, w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA). Podział ten przedstawiono w poniższej tabeli<sup>5</sup>.

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

Klasyfikacja typów cukrzycy według PTD i ADA	
Typ	Charakterystyka
Cukrzyca typu 1	Autoimmunologiczna lub idiopatyczna. Spowodowana autoimmunologicznym zniszczeniem komórek $\beta$ trzustki, zwykle prowadzące do bezwzględnego niedoboru insuliny.  W definicji cukrzycy typu 1 o etiologii autoimmunologicznej mieści się cukrzyca z autoagresji o powolnym przebiegu. Cukrzyca typu LADA ( <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i> ) to późno ujawniająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u osób dorosłych, najczęściej rozpoznawana u chorych powyżej 35. roku życia, cechujących się kliniczną insulinozależnością w pierwszych miesiącach po rozpoznaniu, z obecnością w surowicy przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD65) i/lub innych przeciwciał przeciwwyspowych i z niskim stężeniem peptydu C w surowicy. Ten podtyp cukrzycy dotyczy 5–10% osób z cukrzycą rozpoznaną po 35. roku życia jako cukrzyca typu 2.
Cukrzyca typu 2	Spowodowana postępującym spadkiem produkcji insuliny przez komórki $\beta$ trzustki, często przy równoczesnej insulinooporności.
Cukrzyca ciężarnych	Zdiagnozowana w 2. lub 3. trymestrze ciąży u chorych, u których przed ciążą nie występowała jawna cukrzyca.

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

Klasyfikacja typów cukrzycy według PTD i ADA	
Inne specyficzne typy cukrzycy	<p>Np. cukrzyca monogenowa (cukrzyca u noworodków, dzieci i młodzieży); cukrzyca związana z chorobami charakteryzującymi się zaburzeniami czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki (mukowiscydoza, zapalenie trzustki) oraz cukrzyca wywołana lekami lub substancjami chemicznymi indukującymi cukrzycę (np. glikokortykosteroidami, lekami stosowanymi w terapii chorych z wirusem HIV (ludzki wirus niedoboru odporności) / chorych na AIDS (zespół nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności) lub po przeszczepie organów).</p> <p>Cukrzyca monogenowa stanowi 1–2% wszystkich przypadków cukrzycy. Powstaje w wyniku mutacji pojedynczego genu. Większość jej form związanych jest z defektem wydzielania insuliny; najczęstsze spośród nich to cukrzyca MODY (<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>), mitochondrialna oraz noworodkowa. Cukrzycę noworodkową definiuje się jako zachorowanie przed 9. miesiącem życia.</p> <p>Cukrzyca związana z mukowiscydozą występuje u około 20% nastolatków i 40–50% dorosłych z mukowiscydozą, stanowiąc najczęstsze schorzenie współistniejące. Cukrzyca związana z mukowiscydozą należy do innych specyficznych typów cukrzycy związanych z chorobami części zewnątrzwydzielniczej trzustki, rozwija się powoli i zwykle bezobjawowo przez wiele lat.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji ADA 2020, PTD 2020

Poszczególne typy cukrzycy określone są następującymi kodami w ramach klasyfikacji ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych):

- ⊗ E10 Cukrzyca typu 1 – insulinozależna;
- ⊗ E11 Cukrzyca typu 2 – insulinoniezależna;
- ⊗ E12 Cukrzyca związana z niedożywieniem;
- ⊗ E13 Inne określone typy cukrzycy;
- ⊗ E14 Cukrzyca nieokreślona [Klasyfikacja ICD-10].

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

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Cukrzyca typu 2 jest chorobą wieloczynnikową, uwarunkowaną przyczynami genetycznymi, środowiskowymi, jak i otyłością. Chociaż jej patogeneza nadal pozostaje w znacznej mierze niejasna, generalnie uznaje się dwa podstawowe mechanizmy prowadzące do hiperglikemii – względny niedobór insuliny wynikający z upośledzenia wydzielania tego hormonu przez



---

komórki  $\beta$  trzustki w stosunku do zapotrzebowania oraz obniżoną wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę [Filipek 2009].

Rozwój DM2 przebiega wieloetapowo. Zbyt wysokie, toksyczne dla organów wewnętrznych stężenie glukozy we krwi upośledza szereg procesów m. in. działanie insuliny. Pojawiająca się w pierwszej fazie DM2 insulinooporność prowadzi do zaburzeń we wchłanianiu i metabolizmie glukozy przez komórki mięśniowe, adipocyty i hepatocyty. W odpowiedzi na gorsze działanie insuliny, organizm zwiększa jej produkcję, kompensując w ten sposób przez pewien czas hiperglikemię. Jest to jednak działanie krótkotrwałe, ponieważ nadmierna eksploatacja komórek  $\beta$  trzustki prowadzi do zmniejszenia ich masy i stopniowego spadku wydzielania insuliny, aż do całkowitego zaprzestania funkcji wydzielniczych. Występująca w końcowej fazie cukrzycy apoptoza komórek  $\beta$  prowadzi do całkowitego braku endogennej insuliny, nasilenia hiperglikemii i konieczności podawania egzogenngo hormonu [Kotlinowski 2013].

### **Czynniki ryzyka**

Czynnikiem ryzyka zwiększającym prawdopodobieństwo rozwoju DM2 są zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i czynniki środowiskowe. Do najważniejszych czynników środowiskowych zalicza się otyłość typu brzuszego i małą aktywność fizyczną, jednak do rozwoju choroby dochodzi tylko u części osób. U pozostałych, sprawność wydzielnicza komórek  $\beta$  jest wystarczająco duża, by utrzymująca się przez długi czas hiperinsulinemia kompensowała hiperglikemię. Osoby te charakteryzuje również zbliżony do prawidłowego poziom glukozy w krwi, brak insulinooporności oraz rozrost podskórnej tkanki tłuszczowej, dzięki czemu nie dochodzi do magazynowania tłuszczów w wątrobie, sercu, mięśniach i trzustce [Kotlinowski 2013].

Zdaje się, że wpływ czynników środowiskowych promujących rozwój cukrzycy zaczyna się już w trakcie życia płodowego. Badania populacyjne wykazały, że u dzieci, których matka w trakcie ciąży miała cukrzycę, wcześniej dochodzi do rozwoju DM2. Jednakże, mimo istotnego wpływu historii rodzinnej na rozwój cukrzycy stwierdzono, że tylko u około 10% chorych rozwój choroby można wytłumaczyć znanymi dziś mutacjami. Badania porównawcze genomów chorych na cukrzycę pozwoliły na wykrycie wielu potencjalnie istotnych genów, których mutacje mogą wpływać na rozwój choroby. Są to przede wszystkim geny związane z upośledzeniem funkcjonowania komórek  $\beta$ , insulinoopornością oraz otyłością [Kotlinowski 2013].

---

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę.

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

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę
wiek >45 lat
nadwaga lub otyłość, głównie brzuszna (BMI (wskaźnik masy ciała) $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni) Otyłość, zwłaszcza otyłość brzuszna, jest najistotniejszym środowiskowym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2. Związek cukrzycy typu 2 i otyłości wynika z insulinooporności. U osób otyłych zwiększa się ilość niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych, glicerolu, hormonów, cytokin, markerów prozapalnych i innych substancji zaangażowanych w rozwój insulinooporności. Insulinooporność powiązana z zaburzeniami komórek $\beta$ trzustki powoduje cukrzycę.
niewielka/brak aktywności fizycznej Mała aktywność fizyczna sprzyja otyłości, ale również hamuje utlenianie glukozy, zmniejsza aktywność komórkowych transporterów glukozy i nasila efekt zwiększonej produkcji kwasów tłuszczowych. Aktywność fizyczna jest istotna nie tylko w przypadku prewencji cukrzycy typu 2, ale również właściwej jej kontroli.
dieta wysokokaloryczna
pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy)
obciążający wywiad rodzinny (cukrzyca występująca a w rodzinie) Badania wskazują, że osoby, u których w wywiadzie rodzinnym odnotowano cukrzycę typu 2, częściej chorują na cukrzycę typu 2.
palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu
urodzenie dziecka o masie >4 kg
cukrzyca ciężarnych w wywiadzie Wskazuje się, że kobiety, które miały cukrzycę ciążową są bardziej narażone na rozwinięcie cukrzycy typu 2 w dalszym życiu.
nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$ mmHg)
dyslipidemia (niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (lipoproteina wysokiej gęstości) <40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów >150 mg/dl)
nieprawidłowa glikemia na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l), upośledzona tolerancja glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl (7,8-1 1,0 mmol/l) w drugiej godzinie testu OGTT (doustny test obciążenia glukozą))
stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, $\beta$ -adrenolityki)
Zespół policystycznych jajników
Choroba układu sercowo-naczyniowego

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Filipek 2009, PTD 2020, NFZ 2019

### 3.4. Rozpoznawanie

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazują, iż badania mające na celu wykrycie cukrzycy należy przeprowadzać co roku wśród chorych z grup ryzyka rozwoju cukrzycy (**Tabela 2**) niezależnie od ich wieku, a wśród osób powyżej 45. r.ż. raz na trzy lata [PTD 2020].

W przypadku występowania objawów wskazujących na możliwość występowania cukrzycy ze znaczną hiperglikemią (opisano je w rozdziale 3.5.1) należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej (oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej w chwili stwierdzenia występowania objawów hiperglikemii). Co istotne, szacuje się, że u ponad połowy chorych na cukrzycę nie występują objawy hiperglikemii, dlatego tak istotne jest wykonywanie badań w kierunku cukrzycy, szczególnie w grupach ryzyka [PTD 2020].

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

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

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji PTD 2020

Zgodnie z wytycznymi PTD 2020:

- ⊗ w przypadku oznaczenia stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej (glikemia przygodna) w chwili stwierdzenia występowania objawów hiperglikemii – jeśli wynosi ≥200 mg/dl, wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;
- ⊗ przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej <200 mg/dl należy 2-krotnie (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia) oznaczyć glikemię na czczo; jeśli glikemia 2-krotnie wyniesie ≥126 mg/dl, rozpoznaje się cukrzycę;

- ⊗ przy braku występowania objawów hiperglikemii i przygodnej glikemii  $\geq 200$  mg/dl należy oznaczyć glikemię na czczo i jeżeli wynosi ona  $\geq 126$  mg/dl, rozpoznaje się cukrzycę;
- ⊗ jeśli jednokrotny lub dwukrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl, a także wówczas, gdy przy glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy;
- ⊗ OGTT należy wykonywać bez wcześniejszego ograniczania spożycia węglowodanów, w godzinach porannych u osoby będącej na czczo, wypoczętej, po przespanej nocy; dwugodzinny okres między wypiciem roztworu zawierającego 75 g glukozy a pobraniem próbki krwi osoba badana powinna spędzić w miejscu wykonania testu, w spoczynku; wszystkie oznaczenia stężenia glukozy powinny być wykonywane w osoczu krwi żyłnej, w laboratorium;
- ⊗ w przypadku konieczności wykonania OGTT u osoby z nietolerancją glukozy (tj. stanem przedcukrzycowym) przyjmującej z tego powodu metforminę należy przerwać jej stosowanie na co najmniej tydzień przed dniem, w którym przeprowadzony zostanie OGTT;
- ⊗ preferowaną metodą diagnostyki zaburzeń tolerancji węglowodanów jest wykonywanie OGTT. Nie należy stosować do celów diagnostycznych oznaczeń glikemii wykonywanych przy użyciu glukometrów [PTD 2020].

W Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach Europy w kryteriach diagnostycznych uwzględniono wartość HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana). Obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia HbA<sub>1c</sub> do rozpoznawania cukrzycy. Natomiast wytyczne ADA dopuszczają rozpoznanie na podstawie wartości HbA<sub>1c</sub> (odpowiednio 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) dla stanu przedcukrzycowego oraz  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) dla cukrzycy), oznaczonych za pomocą certyfikowanych i standaryzowanych metod [ADA 2020, PTD 2020].

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

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

Cukrzyca typu 2 początkowo przebiega bezobjawowo. Objawy mogą pojawić się dopiero po kilku latach, w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi. Dlatego też choroba

często rozpoznawana jest przypadkowo, podczas badań profilaktycznych czy wykonywanych z powodu wystąpienia innej choroby. Utajony, bezobjawowy przebieg choroby powoduje opóźnienie wdrożenia farmakoterapii, która mogłaby zapobiec powikłaniom [Korzeniowska 2009].

Objawy wskazujące na możliwość występowania cukrzycy ze znaczną hiperglikemią obejmują:

- ⊗ nasiloną diurezę (wielomocz);
- ⊗ wzmożone pragnienie;
- ⊗ utratę masy ciała niewytłumaczoną celowym procesem odchudzania;
- ⊗ inne np. osłabienie i wzmożoną senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych [PTD 2020].

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

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

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

- ⊗ kwasicca ketonowa – spowodowana jest bezwzględnym lub względnym niedoborem krążącej insuliny i działaniem zwiększonego stężenia hormonów kontrregulujących: katecholamin, glukagonu, kortyzolu i hormonu wzrostu. Prowadzi to do zaburzenia metabolizmu węglowodanów, tłuszczów, białek i skutkuje znacznymi zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej i gospodarki wodno-elektrolitowej;
- ⊗ hipoglikemia – jest to najczęściej występujące ostre powikłanie cukrzycy. Jest to zaburzenie homeostazy glukozowej, które u osób chorych na cukrzycę jest wywołane bezwzględnym lub względnym nadmiarem insuliny. Poszczególne towarzystwa naukowe i organizacje przyjmują różne wartości progowe do rozpoznania hipoglikemii. Według zaleceń PTD hipoglikemię rozpoznaje się przy obniżeniu glikemii poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych;

- ⊗ nieketonowa hiperglikemia hiperosmolarna – występuje u osób z częściowym niedoborem insuliny, któremu towarzyszą zaburzenia regulacji pragnienia lub częściowe uszkodzenie nerek. Jest charakterystyczna dla DM2. Zwykle występuje w następstwie opóźnionego rozpoznania choroby. Jej występowaniu sprzyja spożycie dużej ilości alkoholu czy stosowanie niektórych leków moczopędnych;
- ⊗ kwasicca mleczanowa – obecnie kwasicca mleczanowa u chorych na cukrzycę występuje sporadycznie. Dotyczy zwłaszcza chorych przyjmujących MET mimo bezwzględnych przeciwwskazań do jej stosowania (ciężkiej niewydolności krążenia, niewydolności nerek, marskości wątroby, zaawansowanej obturacyjnej choroby płuc). Jej rozwojowi sprzyja również nadmierne spożycie alkoholu. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się obniżone pH, niskie stężenie wodorowęglanów i wysokie stężenie mleczanów we krwi [Szadkowska 2012, PTD 2020].

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

- ⊗ mikroangiopatia cukrzycowa – proces polegający na zmianach zwyrodnieniowych włóścinek prowadzący do zaburzeń czynności mikrokrążenia. Zaburzenia te przyczyniają się do uszkodzenia siatkówki (retinopatia cukrzycowa) i nerek (nefropatia cukrzycowa);
- ⊗ neuropatia cukrzycowa – w okresie rozpoznania cukrzycy objawy neuropatii występują u 8% chorych, a w ciągu następnych 25 lat stwierdzana jest u ok. 50% chorych. Już u chorych z niedawno zdiagnozowaną cukrzycą występują zaburzenia szybkości przewodzenia, zarówno we włóknach nerwowych czuciowych, jak i ruchowych. Cechą charakterystyczną jest odcinkowa deminalizacja włókien nerwowych. W jej przebiegu stwierdza się uszkodzenie nerwów obwodowych i czaszkowych;
- ⊗ makroangiopatia cukrzycowa (zmiany dotyczą naczyń wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych) – obejmuje chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyniową mózgu i chorobę naczyniową nóg. Zmiany makroangiopatyczne są wyrazem toczącego się procesu miażdżycowego, który prowadzi do zwężenia naczyń tętniczych w obrębie całego układu krążenia. W przeciwieństwie do mikroangiopatii cukrzycowej, której można potencjalnie zapobiegać, makroangiopatia wywiera niekorzystny wpływ na stan zdrowia i czas przeżycia chorych na cukrzycę typu 2 [Filipek 2009, Karnafel 2000].



---

Do innych zaburzeń towarzyszących cukrzycy można także zaliczyć:

- ⊗ zmiany skórne – zakażenia, owrzodzenia, rogowacenie ciemne (zmiany chorobowe, które charakteryzują się brązowym przebarwieniem i brodawkowatym rozrostem naskórka), kępki żółte wysiewne (skupiska licznych zlewających się grudek o żółtym zabarwieniu, wykazujące skłonność do nagłego pojawiania się w obrębie skóry pośladków, ud, ramion i przedramion, pleców i klatki piersiowej. Wykazują związek z nadmiernym stężeniem chylomikronów), czy świąd;
- ⊗ zaburzenia ze strony narządów zmysłu – utrata ostrości wzroku, upośledzenie wzroku, uszkodzenie słuchu;
- ⊗ zaburzenia ze strony układu moczowego – zakażenia dróg moczowych, nefropatia cukrzycowa;
- ⊗ zaburzenia ze strony układu ruchu – artropatia Charcota (zmiany destrukcyjno-wytwórcze w stawie wywołane utratą czucia obwodowego) [Moczulski].

## Rokowanie

Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych [PTD 2020]. Powikłania w cukrzycy (szczególnie powikłania późne) są przyczyną przedwczesnego inwalidztwa i zwiększonej umieralności. Rokowanie chorych na cukrzycę można poprawić przez wczesne rozpoznanie czynników ryzyka cukrzycy oraz ich intensywne leczenie [Kapica-Topczewska].

Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej spowodowane jest częstszym występowaniem uznanych czynników ryzyka, takich jak otyłość czy nadciśnienie tętnicze. Jednakże głównymi czynnikami patogenetycznymi odpowiedzialnymi za gorsze rokowanie w tej grupie chorych są hiperglikemia, hiperinsulinemia, insulinooporność, dyslipidemia, przewlekły proces zapalny oraz stan prozakrzepowy [Terlecki 2011].

Wykazano, że istnieje liniowa zależność pomiędzy poziomem glukozy przy przyjęciu a rokowaniem u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, tzn. wraz ze wzrostem poziomu glikemii rośnie ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [Terlecki 2011].

---

---

Choroba naczyniowa mózgu to najczęstsza odległa przyczyna zachorowań i zgonów w grupie chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2. Chorzy z udarem i cukrzycą lub hiperglikemią w ostrej fazie incydentu mózgowego cechują się większą śmiertelnością, gorszym rokowaniem neurologicznym i większym stopniem inwalidztwa. Hiperglikemia stwierdzana w ostrym okresie udaru wiąże się z ryzykiem większego ogniska niedokrwienego i jego ukrwotoczenia [ESC/EASD 2007, PTD 2020].

W wypadku współistnienia cukrzycy i niewydolności serca rokowanie jest bardzo niepomyślne. Cukrzyca jest też ważnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych z dysfunkcją lewej komory na podłożu choroby niedokrwiennej [ESC/EASD 2007].

Wczesna diagnoza choroby i jej odpowiednie monitorowanie jest niezbędne do zapewnienia dobrej jakości życia chorym na cukrzycę. Im dłużej chory żyje z niezdiagnozowaną i nieleczoną cukrzycą, tym prawdopodobnie gorsze będą wyniki podjętego później leczenia [WHO 2014].

**Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) szacuje się, że na świecie około 4,2 miliona osób dorosłych w wieku 20–79 lat mogło umrzeć z powodu cukrzycy i jej powikłań w 2019 roku. Oznacza to 1 zgon co każde 8 sekund. Ogółem cukrzyca stanowi przyczynę 11,3% zgonów na świecie w tej grupie wiekowej, a około połowa zgonów związana z cukrzycą występuje u osób poniżej 60 r.ż. Szacuje się że w Europie w 2019 roku odnotowano 465 900 zgonów z powodu cukrzycy i jej powikłań u osób w wieku 20-79 lat (co odpowiada 8,5% wszystkich zgonów). W Polsce liczba zgonów związanych z cukrzycą w tej grupie wiekowej wynosiła 18 536 [IDF 2019].**

### **3.5.3. Monitorowanie postępów choroby**

Nowoczesne leczenie cukrzycy wymaga przede wszystkim kompetencji dotyczących leczenia, monitorowania jego skuteczności oraz prowadzenia edukacji chorych w zakresie uzyskania odpowiedniej wiedzy i motywacji do realizacji zaleceń [PTD 2020].

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

---



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

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

\*lipoproteina niskiej gęstości

\*\*szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *PTD 2020*

Ponadto, monitorowanie choroby powinno polegać na stałej ocenie stanu psychicznego chorego i sposobu stosowania się do zaleceń lekarskich, a także kontroli powikłań cukrzycy (kontrola stanu ogólnego chorych, stanu skóry, objawów wskazujących na rozwój powikłań) [PTD 2020].

### Rozpoznawanie i kontrola leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii

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

### Monitorowanie glikemii

Bieżące monitorowanie i retrospektywna ocena glikemii są integralną częścią poprawnego leczenia cukrzycy. Właściwe prowadzenie samokontroli glikemii wymaga systematycznej edukacji chorego w tym zakresie, ze szczególnym uwzględnieniem kontroli umiejętności posługiwania się glukometrem oraz interpretacji wyników samokontroli, czyli wykorzystywania ich do codziennej modyfikacji diety, wysiłku fizycznego i dawki stosowanych leków. Drugim

niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie HbA<sub>1c</sub> [PTD 2020].

### Samokontrola glikemii

Samokontrola glikemii jest integralną częścią leczenia cukrzycy. Jest zalecana, by osiągnąć cele terapeutyczne u chorych leczonych pojedynczymi wstrzyknięciami insuliny, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, dietą i dozowanym wysiłkiem fizycznym. Wszyscy chorzy, niezależnie od sposobu leczenia, w sytuacji złego samopoczucia lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia powinni częściej kontrolować glikemię [PTD 2020].

W celu prawidłowego prowadzenia samokontroli glikemii chorego należy przeszkolić w zakresie obsługi glukometru, interpretacji wyników i dalszego postępowania. Kontrola dokładności pomiarów glukometrów wraz z oceną poprawności posługiwania się nimi powinna być przeprowadzana w przypadku podejrzenia nieprawidłowości oraz przynajmniej raz w roku, w placówce, w której chory jest leczony ambulatoryjnie. Powinna ona polegać na wykonaniu oznaczeń stężenia glukozy w tym samym materiale za pomocą glukometru przy zastosowaniu metody porównawczej [PTD 2020].

W poniższej tabeli przedstawiono zalecaną częstość samokontroli glikemii.

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

Zalecana częstość samokontroli glikemii	
Sposób leczenia cukrzycy	Częstość pomiarów glikemii przy prowadzeniu samokontroli
Wielokrotne (tj. co najmniej 3 x dziennie) wstrzyknięcia insuliny Intensywna funkcjonalna insulinoterapia, niezależnie od typu cukrzycy	Wielokrotne (tj. co najmniej 4 x dziennie) pomiary w ciągu doby według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb chorego
Chorzy stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP-1	Raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach), codziennie 1 badanie o różnych porach dnia
Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni stałymi dawkami insuliny	Codziennie 1-2 pomiary glikemii, dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji PTD 2020

### Hemoglobina glikowana

Wartość HbA<sub>1c</sub> odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA<sub>1c</sub> powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia [PTD 2020].

Oznaczenia HbA<sub>1c</sub> należy wykonywać raz w roku u chorych ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia. U chorych nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA<sub>1c</sub> co najmniej raz na kwartał. Przy interpretacji wyników oznaczeń HbA<sub>1c</sub> należy uwzględnić czynniki interferujące, takie jak zmiany czasu przeżycia erytrocytów, hemoglobinopatie, chemiczne modyfikacje hemoglobiny, które mogą utrudnić lub uniemożliwić ich wykorzystanie [PTD 2020]

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca typu 2 nazywana jest inaczej cukrzycą insulinoniezależną. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 określana jest kodem E11 [Klasyfikacja ICD-10]. Cukrzyca typu 2 stanowi ponad 80-90% wszystkich przypadków cukrzycy [Grycel 2019]

Według najnowszych danych IDF na 2019 rok, obecnie na świecie 351,7 milionów osób w wieku produkcyjnym (20–64 lata) jest chorych na cukrzycę. Szacuje się, że ta liczba zwiększy się do 417,3 milionów do roku 2030 i 486,1 milionów do 2045 roku. W Europie według danych IDF liczba dorosłych osób w wieku 20-79 lat chorych na cukrzycę wynosi 59,3 milionów [IDF 2019].

Zgodnie z danymi NCD-RisC, w Polsce w latach 1980–2014 stale wzrastała liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę i w 2014 r. chorych było 2,97 mln osób powyżej 18 r.ż. Dorosłe osoby chore na cukrzycę stanowiły w 2014 r. 9,5% populacji Polski [NFZ 2019]. W przypadku populacji polskiej, IDF wskazuje że szacowana liczba dorosłych w wieku 20-79 lat chorych na cukrzycę wynosi 2 344 600 osób. Częstość występowania cukrzycy w tej grupie wiekowej szacowana jest na 8,1% [IDF 2019].

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2018 r. w Polsce było 2,9 mln dorosłych osób chorych na cukrzycę, co odpowiada 9,1% populacji dorosłych. W 2018 roku wśród chorych na cukrzycę było 1,3 mln dorosłych mężczyzn, co stanowi 8,6% dorosłej, męskiej populacji, a także 1,6 mln dorosłych kobiet, co przekłada się na 9,5% populacji dorosłych kobiet. W porównaniu z rokiem 2013 liczba dorosłych chorych wzrosła o 379 tys. (o 15,2%), co przekłada się na wzrost odsetka populacji dorosłych chorych na cukrzycę o 1,2 pp.

(z 7,9% na 9,1%). Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych w 2018 roku wynosił 82,9 według danych NFZ [NFZ 2019].

Każdego roku, w latach 2013–2018 odnotowywano w systemie publicznym blisko 300 tys. nowych przypadków cukrzycy wśród osób dorosłych. Liczba nowo rozpoznanych dorosłych osób z cukrzycą wzrastała (za wyjątkiem 2017 r.) – w 2013 r. odnotowano 301 tys. osób, w 2018 r. 343 tys. osób (wzrost o 13,7%). Współczynniki zapadalności wzrastały dla prawie każdej z grup wiekowych. W 2018 roku według danych NFZ współczynnik zapadalności na cukrzycę na 1 000 dorosłych osób ogółem wynosił 10,9 [NFZ 2019].

W tabeli poniżej przedstawiono prognozę zachorowalności na cukrzycę na lata 2019-2025 według danych NFZ.

**Tabela 6.**  
**Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019–2025**

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	392,0	375,9
2024	368,1	401,5	381,7
2025	371,4	411,0	387,4

\*demograficzny

\*\*zmiany współczynnika zapadalności zgodnie ze zmianami w latach 2013–2018

\*\*\*zmiany współczynnika zapadalności zgodnie ze zmianami w latach 2017–2018

Dane IDF wskazują iż w krajach europejskich odsetek chorych z niezdiagnozowaną cukrzycą może wynosić 40,7% co oznacza 24,2 miliona osób. W Polsce według danych IDF liczba dorosłych w wieku 20-79 lat z niezdiagnozowaną cukrzycą wynosi 990 600 osób [IDF 2019]. Również dane PTD wskazują, że w Polsce cukrzyca rozpoznana i leczona stanowi jedynie 60% przypadków [PTD 2020].

Informacji o ilości osób chorujących na cukrzycę, ale niezdiagnozowanych dostarcza także opracowanie Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk. W opracowaniu tym, jedną ze składowych była analiza wyników ogólnopolskiego badania *NATPOL 2011*. Badanie to obejmowało losową próbę dorosłych Polaków, którzy zostali poddani badaniom krwi w kierunku cukrzycy. Zgodnie z wynikami badania *NATPOL 2011* można oszacować, że spośród chorych na cukrzycę, 26% osób jest nieświadomych swojej choroby [Zdrojewski

2016]. Na podstawie wyników badania *NATPOL 2011* można wnioskować, że dane dostarczone przez NFZ o liczbie chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce mogą być niedoszacowane.

### Oszacowanie wielkości populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

[Redacted content]

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

Szczegółowe dane odnośnie liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszej analizy.

## Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Oprócz wpływu na przedwczesną śmiertelność i niższą jakość życia z powodu powikłań, cukrzyca wywiera również znaczący wpływ ekonomiczny na kraje, systemy opieki zdrowotnej i indywidualne koszty ponoszone przez osoby chore na cukrzycę i ich rodziny.

Według szacunków IDF w 2019 roku całkowite wydatki na świecie związane z cukrzycą wyniosły 760 bilionów dolarów amerykańskich, co oznacza wzrost o 4,5% względem szacunków z 2017 roku. W kolejnych latach prognozowane są kolejne wzrosty ponoszonych kosztów. W 2019 roku całkowite wydatki w Europie związane z cukrzycą wyniosły 161,4 bilionów dolarów amerykańskich. W Polsce średnie wydatki/osobę związane z cukrzycą wynoszą 923,5 dolarów amerykańskich [IDF 2019].

Istotne jest również samo obciążenie chorobą, która prowadzi do takich powikłań jak otyłość będąca następstwem insulinooporności. Z przeprowadzonego w Polsce badania *CODIP* wynika, że do najczęściej występujących powikłań u chorych na cukrzycę należą: choroba niedokrwienna serca (42,6%), neuropatia (41,91%), retinopatia (35,64%) oraz choroba naczyń obwodowych (30,69%). Ostatnie z wymienionych powikłań często prowadzi do rozwoju groźnego zespołu stopy cukrzycowej, którego ryzyko wystąpienia szacowane jest na 25% chorych [Kinalska 2004, Wiraszka 2017].

Według danych NFZ w 2018 r. w Polsce świadczenia z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) udzielono 2,18 mln dorosłych chorych – 14,2% więcej niż w roku 2013. Hospitalizowanych było 279 tys. dorosłych chorych czyli o 0,1% więcej niż w 2013 r. [NFZ 2019].

Jak podkreślono w raporcie NFZ wśród 1,77 mln dorosłych chorych, którym w 2018 r. udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym cukrzycy, dla 38,5% (683 tys.) sprawozdano również rozpoznanie współistniejące. Najczęstszymi rozpoznanymi chorobami współistniejącymi przy rozpoznaniu głównym cukrzyca w 2018 r. były:

- ⊗ nadciśnienie tętnicze (I10–I14 wg ICD-10) – 428,4 tys. chorych;
- ⊗ zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie (E78 wg ICD-10) – 167,7 tys. chorych;
- ⊗ choroba niedokrwienna serca (I20–I25 wg ICD-10) – 70,8 tys. chorych,
- ⊗ otyłość (E66 wg ICD-10) – 42,8 tys. chorych [NFZ 2019].

Wartość refundacji udzielonych świadczeń z powodu cukrzycy wyniosła w 2018 r. 376,4 mln zł (wzrost o 2,2% w porównaniu do 2013 r.). Średni koszt refundacji świadczeń w przeliczeniu na chorego wynosił 2018 roku 427 zł [NFZ 2019].

Obciążenie chorobą przekłada się na zwiększoną liczbę dni zwolnień z pracy, wcześniejsze przechodzenie na renty i emerytury, koszty transportu medycznego, a także na konieczność opieki przez osoby trzecie. Z uwagi na powyższe, **istotnym jest skuteczne leczenie oraz edukacja prozdrowotna mająca na celu profilaktykę powikłań cukrzycy typu 2 jak i samej choroby. Działania takie pozwolą na zwiększenie jakości życia chorych oraz zmniejszą obciążenie ekonomiczne** [Kinalska 2004].

### 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

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

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów dotyczących wytycznych zagranicznych organizacji oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu DM2.

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>6</sup>	Rok wydania	Cel
AACE/ACE	2020 [AACE/ACE 2020]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
ADA	2020 [ADA 2020]	Leczenie chorych na cukrzycę

<sup>6</sup> AACE/ACE – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych / Amerykańska Akademia Endokrynologów; RACGP – Australijskie Kolegium Lekarzy Ogólnych; SIGN – Szkoła Międzyuczelniana ds. Formułowania Wytycznych; CDA – Kanadyjskie Stowarzyszenie Diabetologiczne; EASD – europejskie towarzystwo ds. leczenia cukrzycy; NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

ADA EASD	2019 [ADA EASD 2019]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
NICE	2019 <sup>7</sup> [NICE 2019]	Leczenie dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.
CDA	2018 [CDA 2018]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
RACGP	2018 [RACGP 2018]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
IDF	2017 [IDF 2017]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.
SIGN	2017 [SIGN 2017]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2.

### Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTD	2020 [PTD 2020]	Leczenie chorych na cukrzycę.

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

Zalecane docelowe poziomy HbA<sub>1c</sub> wynoszą w większości wytycznych 6,5-7% (48-53 mmol/mol). Ewentualne wyższe/niższe wartości docelowe są wskazane u wybranych chorych, m.in. w zależności od ich wieku, współistniejących chorób i ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

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

<sup>7</sup> uwzględniono także wytyczne z 2014 [NICE 2014] i 2016 r. [NICE 2016]



## Etap I

- ⊗ monoterapia MET – wskazana jako lek I wyboru we wszystkich wytycznych;
- ⊗ u pozostałych chorych, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MET można zastosować inne leki doustne np.:
  - ⊗ SU, np. glimepiryd, gliklazyd, glipizyd;
  - ⊗ inhibitory DPP-4 (inaczej gliptyny), np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna;
  - ⊗ **inhibitory SGLT-2** (inaczej gliflozyny), np. **kanagliflozyna**, empagliflozyna;
  - ⊗ agoniści PPAR-γ (inaczej tiazolidynodiony (TZD) (glitazony)), tj. pioglitazon;
  - ⊗ agoniści receptora GLP-1, np. eksenatyd, liraglutyd;
  - ⊗ inhibitory α-glukozydazy, np. akarboza;
  - ⊗ glinidy, np. nateglinid;
  - ⊗ kolesewelam lub bromokryptynę o szybkim uwalnianiu.

Polskie wytyczne podkreślają, iż **inhibitory SGLT-2** preferowane są u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Dodatkowo wytyczne zalecają niezależnie od kontroli glikemii stosowanie **inhibitorów SGLT-2** u chorych z chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek (PChN) lub niewydolnością serca.

Niektóre wytyczne zalecają u wybranych chorych już w I etapie terapię z zastosowaniem insuliny bazowej i/lub MET lub MET i innych leków spośród wyżej wymienionych (np. wytyczne AACE/ACE 2020, CDA 2018). Dotyczy to między innymi chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> wynoszącym ≥7,5% lub >9,0%.

## Etap II

Wszystkie wytyczne wskazują, że w przypadku, gdy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, należy dodać do pierwszego leku (najczęściej MET) kolejny lek spośród wymienionych:

- ⊗ **inhibitory SGLT-2**;
- ⊗ agoniści receptora GLP-1;
- ⊗ inhibitory DPP-4;
- ⊗ SU;
- ⊗ agoniści PPAR-γ;

- ⊗ inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, np. akarboza;
- ⊗ glinidy;
- ⊗ kolesewelam lub bromokryptyna o szybkim uwalnianiu;
- ⊗ orlistat.

Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich skuteczność, działania niepożądane, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje chorego. Według informacji przedstawionych w wytycznych *ADA 2020*, *ADA EASD 2019* i *NICE 2019* inhibitory SGLT-2 są zalecane szczególnie w przypadku chorych u których występuje potrzeba minimalizacji ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz wspomaganie utraty masy ciała. Są one także rekomendowane u chorych z ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, PChN lub niewydolności serca.

Jak wskazano w wytycznych PTD 2020 w ramach etapu 2b u chorych stosuje się terapię trójlekową z zastosowaniem MET (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup:

- ⊗ inhibitory SGLT-2 lub;
- ⊗ agoniści receptora GLP-1 lub;
- ⊗ SU lub;
- ⊗ inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza) lub;
- ⊗ inhibitory DPP-4 lub;
- ⊗ agonista PPAR- $\gamma$ .

Możliwe jest także dołączenie do MET insuliny bazowej czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

### **Etap III**

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

---

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

#### **Etap IV**

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

Szczegółowy opis wytycznych zawiera poniższa tabela.

---

Tabela 8.

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
<b>Zalecenia ogólne</b>		
PTD 2020	<p><u>Cele ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> ≤7% (53 mmol/mol) [A];</li> </ul> <p><u>Cele indywidualne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (48 mmol/mol) – m.in. w przypadku krótkotrwałej DM2, u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby;</li> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> ≤8,0% (64 mmol/mol) – w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi;</li> <li>⊗ jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku &gt;65. r.ż. przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA<sub>1c</sub> ≤7%.</li> </ul> <p>Wszyscy chorzy z cukrzycą powinni być edukowani w zakresie ogólnych zasad prawidłowego żywienia w cukrzycy przez osoby do tego uprawnione (lekarz, dietetyk, pielęgniarka diabetologiczna, edukator diabetologiczny) z wykorzystaniem różnych metod i technik, w tym także telemedycyny. Szczegółowe zalecenia dietetyczne powinny być indywidualizowane w zależności od potrzeb i możliwości chorego [A]. Wysiłek fizyczny — ze względu na wielokierunkowe korzyści, jakie przynosi jego wykonywanie — jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy, w celu uzyskania optymalnego efektu wysiłek fizyczny powinien być regularny, podejmowany co najmniej co 2–3 dni, jednak najlepiej codziennie. [A]</p> <p>Farmakologiczne obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu DM2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).</p> <p>Obniżanie hiperglikemii odbywa się poprzez korektę obu mechanizmów patogenetycznych DM2, czyli insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny. Leczenie DM2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego chorego wartość HbA<sub>1c</sub>, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu.</p> <p>Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy także kierować się ich wpływem na parametry pozaglikemiczne (z wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.), przestrzegając zasady indywidualizacji leczenia.</p>	n/d (nie dotyczy)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
<p>AACE/ACE 2020</p>	<p>HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% u chorych bez ciężkich chorób współistniejących i z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii  HbA<sub>1c</sub> &gt;6,5% u chorych z ciężkimi chorobami współistniejącymi i z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii</p> <p>Optymalizacja stylu życia jest kluczowa dla wszystkich chorych na cukrzycę. Priorytetem jest minimalizacja ryzyka wystąpienia hipoglikemii (w tym o ciężkim stopniu nasilenia). Docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> powinny być zindywidualizowane w oparciu o wiele czynników, takich jak wiek, oczekiwana długość życia, choroby współistniejące, czas trwania cukrzycy, ryzyko hipoglikemii lub niekorzystne konsekwencje hipoglikemii, motywacja chorego i przestrzeganie zaleceń.</p> <p>Poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (48 mmol / mol) jest uważany za optymalny, jeśli można go osiągnąć w bezpieczny i przystępny sposób, ale wyższe wartości docelowe mogą być odpowiednie dla niektórych osób i mogą zmieniać się z czasem u danej osoby.</p> <p>Wybór terapii cukrzycy musi być zindywidualizowany w oparciu o cechy charakterystyczne zarówno dla chorego, jak i samych leków. Atrybuty wpływające na ten wybór obejmują początkową wartość HbA<sub>1c</sub>, czas trwania DM2 i otyłość. Inne punkty obejmują skuteczność przeciwhiperglikemiczną; mechanizm działania; ryzyko wywołania hipoglikemii; ryzyko przyrostu masy ciała; inne niekorzystne skutki; tolerancję; łatwość użycia; prawdopodobne przestrzeganie zaleceń; koszt; oraz bezpieczeństwo lub zmniejszenie ryzyka chorób serca, nerek lub wątroby.</p> <p>Cele leczenia powinny zostać osiągnięte jak najszybciej. Terapię należy często oceniać (np. co 3 miesiące), aż do uzyskania stabilności przy użyciu wielu kryteriów, w tym HbA<sub>1c</sub>, wyników SMBG (na czczo i po posiłku) lub CGM, udokumentowanych i podejrzewanych zdarzeń dotyczących hipoglikemii, wartości lipidów i ciśnienia krwi, zdarzeń niepożądanych (przyrost masy ciała, retencji płynu, zaburzeń czynności wątroby lub nerek, chorób współistniejących, innych istotnych danych laboratoryjnych, jednoczesnego podawania leków, powikłań cukrzycy i czynników psychospołecznych wpływających na opiekę nad chorym.</p>	
<p>ADA 2020</p>	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (53 mmol/mol) – większość dorosłych niebędących w ciąży [A];</li> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5% (48 mmol/mol) – wybrani chorzy (krótki czas trwania choroby, DM2 leczona tylko za pomocą modyfikacji stylu życia i monoterapią MET, długi spodziewany czas życia, brak istotnych schorzeń sercowo-naczyniowych), u których nie występuje ryzyko hipoglikemii czy inne zagrożenia [C];</li> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> &lt;8% (64 mmol/mol) – chorzy ze stwierdzonymi w wywiadzie ciężkimi epizodami hipoglikemii, ograniczoną spodziewaną długością życia, zaawansowanymi powikłaniami mikro- lub makronaczyniowymi, innymi chorobami współtowarzyszącymi lub u chorych z długim czasem trwania choroby, u których nie osiągnięto kontroli glikemii pomimo zastosowania właściwej terapii [B].</li> </ul> <p>Leczenie należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia (należy ją kontynuować na każdym etapie terapii), redukcji masy ciała oraz edukacji w zakresie cukrzycy.</p> <p>Jeśli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> nie jest osiągnięty w ciągu ok. 3 mies., należy rozważyć zmianę terapii.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	Ocena leczenia powinna się odbyć w regularnych odstępach czasu (co 3-6 mies.) [E].	
NICE 2019	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> 6,5% (48 mmol/mol), w przypadku postępowania nefarmakologicznego oraz monoterapii niezwiązanej z hipoglikemią,</li> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> 7,0% (53 mmol/mol) w przypadku chorych poddanych terapii związanej ze znacznym ryzykiem hipoglikemii;</li> <li>⊗ u wybranych chorych docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> może być inny niż powyższe.</li> </ul> <p>U chorych na DM2 leczenie należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia (należy ją kontynuować na każdym etapie leczenia) i zmiany diety.</p> <p>Cele leczenia i farmakoterapia powinny być zindywidualizowane (m.in. w oparciu o skuteczność, bezpieczeństwo i koszty terapii oraz preferencje i potrzeby chorego).</p>	
CDA 2018	Leczenie hiperglikemii należy rozpocząć od ustalenia docelowej wartości HbA <sub>1c</sub> , która w większości przypadków będzie wynosić ≤ 7,0%, ponieważ wykazano, że zmniejsza to długotrwałe powikłania mikronaczyniowe u nowo zdiagnozowanych osób z cukrzycą typu 2. Wartości docelowe HbA <sub>1c</sub> mogą być wyższe (do 8,5%), jeśli jest mało prawdopodobne, aby korzyści wynikające z intensywnej kontroli glikemii przeważały nad ryzykiem i obciążeniem, na przykład u osób o ograniczonej długości życia, wysokim ryzyku hipoglikemii, znacznej chorobowości lub w oparciu o wartości i preferencje osoby z cukrzycą.	
RACGP 2018	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> ≤7% (53 mmol/mol), zakres 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol) – większość chorych [A].</li> </ul> <p>Cele leczenia powinny być zindywidualizowane, terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia, a następnie farmakoterapii dobranej na podstawie indywidualnych potrzeb chorego, istniejących przeciwwskazań i możliwych działań niepożądanych związanych z danym leczeniem [A].</p> <p>Podczas terapii należy brać pod uwagę możliwy niebezpieczny efekt optymalizacji stężenia glukozy we krwi [A].</p> <p>Jeśli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> nie jest osiągnięty w ciągu 3-6 mies., należy rozważyć zmianę terapii.</p>	
IDF 2017	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% (&lt;53 mmol/mol) – minimalizacja ryzyka wystąpienia powikłań;</li> <li>⊗ niższe wartości docelowe HbA<sub>1c</sub> są pożądane lub przynajmniej należy je rozważyć, tak długo, jak można uniknąć hipoglikemii i przyrostu masy ciała stosując odpowiednie leczenie;</li> <li>⊗ wartości HbA<sub>1c</sub> powyżej 8% (64 mmol/mol) są generalnie nieakceptowalne;</li> <li>⊗ stężenie glukozy we krwi poniżej 3 mmol/l (54 mg/dl) jest niewskazane;</li> <li>⊗ wartość docelowa HbA<sub>1c</sub> między 7,5% a 8% może być właściwa dla chorych stosujących wiele leków, w tym leki obniżające stężenie glukozy, w przypadku których przewidywane przeżycie jest krótkie (np. &lt;10 lat), z zaburzeniami poznawczymi, PChN lub ciężką PChN związaną z wieloma chorobami współistniejącymi. U tych chorych należy prowadzić specjalną opiekę.</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
SIGN 2017	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> 7% (53 mmol/mol);</li> <li>⊗ HbA<sub>1c</sub> 6,5% (48 mmol/mol) – w momencie diagnozy.</li> </ul> <p>Należy indywidualnie określać docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> [R].</p> <p>Terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i kontynuować ją na każdym etapie terapii.</p> <p>Jeśli docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> nie jest osiągnięty w ciągu 3-6 mies., należy rozważyć zmianę terapii.</p>	
<b>Etap I</b>		
PTD 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Monoterapia – MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w DM2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana [A];</li> <li>⊗ modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z MET – aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych MET, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;</li> <li>⊗ <u>w przypadku nietolerancji MET lub przeciwwskazań do jej stosowania</u> możliwe jest stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>inhibitorów SGLT-2</b> – preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem <u>niedocukrzeń</u> lub;</li> <li>⊗ pochodnych SU lub;</li> <li>⊗ leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) – preferowane u osób z nasiloną otyłością lub <u>dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń</u> lub;</li> <li>⊗ agonisty PPAR-γ, tj. pioglitazonu – nie należy ich stosować u osób z niewydolnością serca;</li> <li>⊗ inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).</li> </ul> </li> </ul> <p>Skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania. Wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być rozważana u każdego chorego powyżej celu terapeutycznego lub ze schorzeniami towarzyszącymi – miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową.</p>	<p><b><u>Metformina</u></b></p> <p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wskazanie: m.in. cukrzyca, zespół policystycznych jajników, nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi;</li> <li>⊗ pozarejestrycyjne: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy</li> <li>⊗ poziom odpłatności: ryczałt lub 30%</li> <li>⊗ dodatkowo: wykaz D</li> </ul> <p><b><u>SU (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd)</u></b></p>
AAACE/ACE 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>U chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &lt;7,5%</u> terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i monoterapii MET (preferowana) lub 1 z następujących leków (wymienione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanego):</li> <li>⊗ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>⊗ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊗ tiazolidynodiony (zalecana ostrożność);</li> <li>⊗ inhibitory α-glukozydazy;</li> </ul>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SU/glinidy (zalecana ostrożność).</li> </ul> <p>Niezależnie od kontroli glikemii, w przypadku choroby sercowo-naczyniowej lub wysokiego ryzyka PChN stopnia 3. lub niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową należy zastosować agonistę receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT2 z udowodnioną skutecznością.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% - 9,0% terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i terapii dwulekowej z zastosowaniem MET (lub innego leku) oraz 1 z następujących leków/insulinoterapii (wymienione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanego):             <ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści receptora GLP-1;</li> <li>• <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>• inhibitory DPP-4;</li> <li>• tiazolidynodiony (zalecana ostrożność);</li> <li>• SU/glinidy (zalecana ostrożność);</li> <li>• insulina bazowa (zalecana ostrożność);</li> <li>• kolesewelam;</li> <li>• bromokryptyna o szybkim uwalnianiu;</li> <li>• inhibitory α-glukozydazy;</li> </ul> </li> <li>• u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &gt;9% <u>bezobjawowych</u> terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i terapii dwulekowej lub trójlekowej;</li> <li>• u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &gt;9% <u>z objawami</u> (wielomocz, polidypsja lub polifagia) terapię należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia i insuliny i/lub innych leków.</li> </ul>	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: cukrzyca;</li> <li>• Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul> <p><b><u>Inhibitory α-glukozydazy (akarboza)</u></b></p> <p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazanie: cukrzyca;</li> <li>• Poziom odpłatności: 30%.</li> </ul> <p><b><u>Insuliny</u></b></p> <p>obecnie refundowane są analogi insuliny szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (insulina neutralna), insuliny średnio długo działające (ludzka, izofanowa [NPH]), analogi insuliny długo działające (glargine, detemir, degludecum) i mieszanki insulinowe – szczegółowe warunki refundacji opisano w rozdziale 5.1.</p> <p><b><u>Glinidy</u></b> – leki nierefundowane w Polsce.</p> <p><b><u>Inhibitory DPP-4</u></b> – leki nierefundowane w Polsce.</p> <p><b><u>Inhibitory SGLT-2 (kanagliflozyna,</u></b></p>
ADA 2020	<p>MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego DM2 [A]. Należy także zastosować modyfikację stylu życia (aktywność fizyczna, prawidłowa masa ciała). Raz rozpoczęta MET powinna być kontynuowana tak długo, jak jest to tolerowane i nie przeciwwskazane [A].</p> <p>U chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do zastosowania MET należy zastosować inną terapię w zależności od określonych czynników. Przy HbA<sub>1c</sub> ≥1,5% powyżej wartości docelowej należy zastosować terapię skojarzoną. Należy rozważyć zastosowanie insuliny jako części terapii skojarzonej przy ciężkiej hiperglikemii, a zwłaszcza gdy występują cechy kataboliczne (utrata masy ciała, hipertriglicerydemia, ketoza).</p>	
ADA/EASD 2019	<p>MET powinna być lekiem pierwszego wyboru. Należy także zastosować modyfikację stylu życia (aktywność fizyczna, prawidłowa masa ciała).</p>	
NICE 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modyfikacja stylu życia;</li> <li>• monoterapia MET – należy dostosowywać dawkę w początkowych tygodniach terapii, aby zminimalizować ryzyko przerwania leczenia z powodu nietolerancji żołądkowo-jelitowej lub jeśli istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja na</li> </ul>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<p>MET. W przypadku nietolerancji żołądkowo-jelitowej rozważyć udział w badaniu MET o modyfikowanym sposobie uwalniania.</p> <p>Jeśli MET jest przeciwwskazana/nietolerowana należy rozważyć</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor DPP-4;</li> <li>• pioglitazon;</li> <li>• SU;</li> <li>• <b>inhibitory SGLT-2</b> (w tym <b>kanagliflozyna</b>) – zamiast inhibitora DPP-4, jeśli leki SU lub pioglitazon nie są wskazane.</li> </ul>	<p><b>dapagliflozyna, empagliflozyna</b></p> <p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wskazanie: cukrzyca typu 2, u chorych przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;</li> <li>⊗ Poziom odpłatności: 30%.</li> </ul>
CDA 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ U chorych z nowo zdiagnozowaną DM2 można zastosować monoterapię MET w skojarzeniu z modyfikacją stylu życia (zmiana diety i wdrożenie aktywności fizycznej) [D, konsensus];</li> <li>⊗ u chorych u których po 3 miesiącach terapii polegającej na modyfikacji stylu życia nie udało się osiągnąć docelowej kontroli glikemii należy rozpocząć podawanie terapii antyhiperglikemicznej [A, 1A]; Preferowane jest zastosowanie MET z uwagi na niskie ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała [A, 1A] oraz długie doświadczenie w stosowaniu [D, konsensus];</li> <li>⊗ u chorych z wartością HbA<sub>1c</sub> ≥1,5% powyżej celu w chwili rozpoznania należy rozpocząć podawanie MET w skojarzeniu w drugim lekiem antyhiperglikemicznym [B,2].</li> <li>⊗ u chorych z objawową hiperglikemią i zaburzeniami metabolizmu należy rozpocząć insulinoterapię z podawaniem MET lub bez [D; konsensus].</li> </ul>	
RACGP 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modyfikacja stylu życia;</li> <li>⊗ monoterapia MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego DM2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana;</li> <li>⊗ inne opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SU;</li> <li>• inhibitory DPP-4;</li> <li>• <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>• insulina;</li> <li>• akarboza;</li> <li>• tiazolidynodiony.</li> </ul> </li> </ul>	
IDF 2017	<p>Modyfikacja stylu życia;</p> <p>Metformina jest preferowanym wyborem do rozpoczęcia monoterapii. Należy dołożyć starań, aby zmaksymalizować tolerancję leczenia, zwiększając dawkę 500 do 2000 mg dziennie, stosując z posiłkami lub po posiłku i stosując preparaty o opóźnionym uwalnianiu, jeśli to konieczne.</p> <p>Gdy metformina nie jest tolerowana, najlepiej zastosować inne leki np. SU (oprócz glibenklamidu / gliburydu), inhibitory α-glukozydazy lub DPP4.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<p>Zastosowanie terapii skojarzonej z MET i innym lekiem obniżającym glikemię jest zalecane u chorych z początkową wartością HbA<sub>1c</sub> wynoszącą 1-2% powyżej docelowej. Preferowana może być terapia MET+ SU (oprócz glibenklamidu / gliburydu) lub inhibitor DPP-4 lub <b>inhibitor SGLT2</b>.</p> <p>Należy rozważyć rozpoczęcie podawania insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem obniżającym glikemię u chorych którzy są niestabilni, z objawami i oznakami ostrej dekompensacji. Zaleca się insulinę bazową, która może być tymczasowa.</p> <p>Rozpoczynając insulinoterapię, chory musi nauczyć się, jak ją regulować dawkę oraz jak rozpoznać i leczyć hipoglikemię.</p>	<p><b>Agoniści PPAR-γ</b> – leki nierefundowane w Polsce.</p> <p><b>Agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd)</b></p> <p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p>
SIGN 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Monoterapia MET stanowi terapię I wyboru [R];</li> <li>⊗ w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji MET należy zastosować SU [R] (terapia nimi może być związana z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii [✓]);</li> <li>⊗ u wybranych chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi należy rozważyć terapię <b>inhibitorami SGLT-2</b> (empagliflozyna, <b>kanagliflozyna</b>) lub agonistami receptorów GLP-1 (liraglutyd) [R].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wskazanie: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat</li> </ul>
<b>Etap II</b>		
PTD 2020	<p>Terapia doustna skojarzona – kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji tej nie należy odwlekać na okres dłuższy niż 3-6 miesięcy [A].</p> <p>Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich skuteczność, działania niepożądane, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje chorego [E].</p> <p><u>U chorych z chorobą układu sercowo-naczyniowego</u>, przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, głównie powodujących zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn kardiologicznych. Oprócz MET efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy <b>agonistów receptora GLP-1 i niektórych inhibitorów SGLT2</b> [A].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ etap 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do MET: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>inhibitora SGLT-2</b> lub;</li> <li>⊗ leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub;</li> <li>⊗ pochodnej SU lub;</li> <li>⊗ agonisty PPAR-γ;</li> </ul> </li> <li>⊗ etap 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem MET (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT-2</b> lub;</li> <li>⊗ agoniści receptora GLP-1 lub;</li> <li>⊗ SU lub;</li> </ul> </li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>* inhibitory α-glukozydazy (akarboza) lub;</li> <li>* inhibitory DPP-4 lub;</li> <li>* agonista PPAR-γ;</li> <li>⊗ możliwe jest także dołączenie do MET insuliny bazowej czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</li> </ul>	<p>dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu</p>
AACE/ACE 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>U chorych z początkowym poziomem HbA<sub>1c</sub> &lt;7,5%, po niepowodzeniu monoterapii należy rozpocząć leczenie dwulekowe z zastosowaniem MET (lub innego leku) oraz 1 z następujących leków/insulinoterapii (wymienione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanego):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>⊗ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊗ tiazolidynodiony (zalecana ostrożność);</li> <li>⊗ SU / glinidy (zalecana ostrożność);</li> <li>⊗ insulina bazowa (zalecana ostrożność);</li> <li>⊗ kolesewelam;</li> <li>⊗ bromokryptyna o szybkim uwalnianiu;</li> <li>⊗ inhibitory α-glukozydazy;</li> </ul> </li> <li>⊗ <u>u chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> &gt;9% objawowych/bezobjawowych należy dodać lub zintensyfikować insulinoterapię.</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Poziom odpłatności: 30%</li> </ul> <p><b>Kolesewelam</b> – lek nierefundowany w Polsce.</p> <p><b>Bromokryptyna o szybkim uwalnianiu</b> – lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu w Polsce.</p> <p><b>Orlistat</b> – lek nierefundowany w Polsce.</p>
ADA 2020	<p><u>U chorych bez rozpoznania lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, PChN i niewydolności serca: terapia skojarzona MET +</u></p> <p>a) <u>potrzeba minimalizacji hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* agoniści receptora GLP-1;</li> <li>* <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>* inhibitory DPP-4;</li> <li>* tiazolidynodiony.</li> </ul> <p>b) <u>potrzeba minimalizacji zwiększenia masy ciała lub wspomaganie utraty masy ciała:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* agoniści receptora GLP-1 o dobrej skuteczności w zakresie utraty masy ciała i/lub;</li> <li>* <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> </ul> <p>c) koszt terapii jest kluczową kwestią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* SU;</li> <li>* tiazolidynodiony</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<p><u>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lub rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową:</u> preferowani są agoniści receptora GLP-1 [A] z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej lub inhibitory SGLT2 z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej o ile wartości eGFR są odpowiednie ;</p> <p><u>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lub rozpoznaną PChN lub niewydolnością serca:</u> preferowane są <b>inhibitory SGLT2</b> [A] z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie zmniejszenia niewydolności serca i/lub progresji PChN o ile wartości eGFR są odpowiednie. Jeśli inhibitory SGLT2 są przeciwwskazane lub źle tolerowane lub jeśli wartości eGFR nie są odpowiednie należy dodać agonistów receptora GLP-1 z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej.</p>	
ADA/EASD 2019	<p><u>U chorych bez rozpoznania lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, PChN lub niewydolności serca:</u> terapia skojarzona MET +</p> <p>d) <u>potrzeba minimalizacji hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści receptora GLP-1;</li> <li>• <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>• inhibitory DPP-4;</li> <li>• tiazolidynodiony.</li> </ul> <p>e) <u>potrzeba minimalizacji zwiększenia masy ciała lub wspomaganie utraty masy ciała:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• agoniści receptora GLP-1 o dobrej skuteczności w zakresie utraty masy ciała i/lub;</li> <li>• <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> </ul> <p>f) koszt terapii jest kluczową kwestią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SU;</li> <li>• tiazolidynodiony</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<p>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lub rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową<sup>8</sup>; preferowani są agoniści receptora GLP-1 z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej lub inhibitory SGLT2 z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej o ile wartości eGFR są odpowiednie;</p> <p>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lub rozpoznaną PChN lub niewydolnością serca<sup>9</sup>; preferowane są <b>inhibitory SGLT2</b> z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie zmniejszenia niewydolności serca i/lub progresji PChN o ile wartości eGFR są odpowiednie. Jeśli inhibitory SGLT2 są przeciwwskazane lub źle tolerowane lub jeśli wartości eGFR nie są odpowiednie należy dodać agonistów receptora GLP-1 z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej.</p>	
NICE 2019	<p>Terapia skojarzona w przypadku gdy MET w monoterapii nie wykazuje skutecznej kontroli HbA<sub>1c</sub>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ MET + inhibitor DPP-4;</li> <li>⊗ MET + pioglitazon;</li> <li>⊗ MET + SU;</li> <li>⊗ MET + <b>inhibitor SGLT-2 (kanagliflozyna)</b> jest wskazana u chorych z przeciwwskazaniami/nietolerujących pochodnych SU lub u chorych z wysokim ryzykiem hipoglikemii).</li> </ul> <p>Jeżeli brak możliwości zastosowania MET:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ inhibitor DPP-4 + pioglitazon;</li> <li>⊗ inhibitor DPP-4 + SU;</li> <li>⊗ pioglitazon + SU.</li> </ul>	
CDA 2018	<p>Jeśli docelowe poziomy glikemii nie są osiągnięte, do MET/innych leków należy dodać inne grupy leków przeciwhiperglykemicznych, w tym insuliny w celu osiągnięcia docelowych wartości HbA<sub>1c</sub> w ciągu 3-6 mies [D; konsensus]:. Wyboru należy dokonać na podstawie charakterystyki chorego i leków [B, 2].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>⊗ agoniści receptora GLP-1;</li> </ul>	

<sup>8</sup> Zdiagnozowana choroba sercowo-naczyniowa (np. wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu obrazowym lub teście wysiłkowym lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) lub czynniki podwyższonego ryzyka tj. wiek  $\geq 55$  r.ż. lub przerost lewej komory bądź zwężenie tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych  $> 50\%$

<sup>9</sup> Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową ( $< 45\%$ ), PChN: eGFR 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub wskaźnikiem albumina/kreatynina  $> 30$  mg/g (zwłaszcza  $> 300$  mg/g)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ insulina;</li> <li>⊗ tiazolidynodiony;</li> <li>⊗ inhibitory α-glukozydazy (akarboza);</li> <li>⊗ SU/meglitynid;</li> <li>⊗ orlistat [A, 1A].</li> </ul> <p>U dorosłych chorych na DM2 i z kliniczną chorobą sercowo-naczyniową, u których nie są osiągnięte docelowe stężenia glukozy we krwi i u których eGFR wynosi &gt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy dodać lek przeciwhiperglykemiczny z wykazanymi korzyściami w zakresie układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [u chorych z dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych: A, 1A dla empagliflozyny i liraglutynu; C,2 dla kanagliflozyny; u chorych z niewydolnością serca: B, 2 dla empagliflozyny i C,2 dla kanagliflozyny; u chorych z progresją nefropatii B, 2 dla empagliflozyny i C,3 dla kanagliflozyny].</p>	
RACGP 2018	<p>Oprócz modyfikacji stylu życia należy dodać do MET/innego stosowanego w I etapie leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pochodnej SU (preferowany w I linii jako dodany do MET);</li> <li>⊗ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>⊗ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊗ insulina;</li> <li>⊗ akarboza;</li> <li>⊗ tiazolidynodiony.</li> </ul>	
IDF 2017	<p>Gdy docelowe stężenia glukozy nie są osiągnięte, oprócz modyfikacji stylu życia i pierwotnej terapii należy dodatkowo zastosować drugi lek obniżający glikemię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ SU (z wyjątkiem glibenklamidu / gliburydu) lub;</li> <li>⊗ inhibitory DPP-4 lub;</li> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT2</b>;</li> <li>⊗ agonistę receptora GLP-1 (jeśli priorytetem jest utrata masy ciała a lek jest tani);</li> <li>⊗ inhibitory α-glukozydazy.</li> </ul>	
SIGN 2017	<p>Terapia skojarzona z wykorzystaniem [R]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pochodnych SU;</li> <li>⊗ pioglitazonu (nie u chorych z chorobami serca);</li> <li>⊗ inhibitorów DPP-4;</li> <li>⊗ <b>inhibitorów SGLT-2</b>.</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
<b>Etap III</b>		
PTD 2020	<p>Insulina bazowa + metformina, i/lub inhibitor SGLT-2, i/lub lek inkretynowy, i/lub pochodna SU i/lub pioglitazon, i/lub akarboza.</p> <p>Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach jest wskazana u wielu chorych na DM2 [B].</p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); różne modele) z ewentualną kontynuacją MET oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p>	
AAACE/ACE 2020	<p>Po niepowodzeniu terapii dwulekowej należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (lub innego leku) i innego leku z 2 etapu leczenia oraz 1 z następujących leków/insulinoterapii (wymienione w kolejności od najbardziej do najmniej preferowanego):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>⊗ tiazolidinodiony (zalecana ostrożność);</li> <li>⊗ SU/glinidy (zalecana ostrożność);</li> <li>⊗ insulina bazowa (zalecana ostrożność);</li> <li>⊗ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊗ kolesewelam;</li> <li>⊗ bromokryptyna o szybkim uwalnianiu;</li> <li>⊗ inhibitory α-glukozydazy..</li> </ul> <p>Skuteczność terapii należy oceniać co 3 miesiące.</p>	
ADA 2020	<p><u>U chorych bez rozpoznania lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, PChN i niewydolności serca:</u></p> <p>g) <u>potrzeba minimalizacji hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano inhibitory DPP-4 lub agonistę receptora GLP-1: <b>inhibitory SGLT-2</b> lub tiazolidinodiony;</li> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano inhibitory SGLT-2: agoniści receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-4 lub tiazolidinodiony;</li> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano tiazolidinodiony: <b>inhibitory SGLT-2</b> lub inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1.</li> </ul> <p>h) <u>potrzeba minimalizacji zwiększenia masy ciała lub wspomaganie utraty masy ciała:</u></p>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano agonistę receptora GLP-1 o dobrej skuteczności w zakresie utraty masy ciała: <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano inhibitory SGLT-2: agoniści receptora GLP-1 o dobrej skuteczności w zakresie utraty masy ciała;</li> </ul> <p>i) koszt terapii jest kluczową kwestią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano SU: tiazolidinodiony;</li> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano tiazolidinodiony: SU.</li> </ul> <p><u>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lub rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową:</u> jeśli dalsza intensyfikacja leczenia jest wymagana lub chory nie toleruje agonistów receptora GLP-1 i/lub inhibitorów SGLT2 należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych stosujących agonistę receptora GLP-1 należy dołączyć <b>inhibitory SGLT2</b> o udowodnionej korzyści w zakresie choroby sercowo-naczyniowej;</li> <li>• u chorych nie stosujących agonisty receptora GLP-1: inhibitory DPP-4;</li> <li>• insulinę bazową;</li> <li>• tiazolidinodiony;</li> <li>• SU.</li> </ul> <p><u>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lub rozpoznaną PChN lub niewydolnością serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorych stosujących inhibitory SGLT2 należy dołączyć agonistę receptora GLP-1 o udowodnionej korzyści w zakresie choroby sercowo-naczyniowej;</li> <li>• u chorych nie stosujących agonisty receptora GLP-1: inhibitory DPP-4 (inne niż saksagliptynę);</li> <li>• insulinę bazową;</li> <li>• SU.</li> </ul>	
ADA/EASD 2019	<p><u>U chorych bez rozpoznania lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, PChN i niewydolności serca:</u></p> <p>j) <u>potrzeba minimalizacji hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano inhibitory DPP-4 lub agonistę receptora GLP-1: <b>inhibitory SGLT-2</b> lub tiazolidinodiony;</li> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano inhibitory SGLT-2: agoniści receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-4 lub tiazolidinodiony;</li> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano tiazolidinodiony: <b>inhibitory SGLT-2</b> lub inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1.</li> </ul> <p>k) <u>potrzeba minimalizacji zwiększenia masy ciała lub wspomaganie utraty masy ciała:</u></p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano agonistę receptora GLP-1 o dobrej skuteczności w zakresie utraty masy ciała: <b>inhibitory SGLT-2</b>;</li> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano inhibitory SGLT-2: agoniści receptora GLP-1 o dobrej skuteczności w zakresie utraty masy ciała;</li> </ul> <p>l) koszt terapii jest kluczową kwestią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano SU: tiazolidinodiony;</li> <li>• jeśli we wcześniejszym etapie stosowano tiazolidinodiony: SU.</li> </ul> <p><u>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lub rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową:</u> jeśli dalsza intensyfikacja leczenia jest wymagana lub chory nie toleruje agonistów receptora GLP-1 i/lub inhibitorów SGLT2 należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych stosujących agonistę receptora GLP-1 należy dołączyć <b>inhibitory SGLT2</b> o udowodnionej korzyści w zakresie choroby sercowo-naczyniowej;</li> <li>• u chorych nie stosujących agonisty receptora GLP-1: inhibitory DPP-4;</li> <li>• insulinę bazową;</li> <li>• tiazolidinodiony;</li> <li>• SU.</li> </ul> <p><u>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia lub rozpoznaną PChN lub niewydolnością serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorych stosujących inhibitory SGLT2 należy dołączyć agonistę receptora GLP-1 o udowodnionej korzyści w zakresie choroby sercowo-naczyniowej;</li> <li>• u chorych nie stosujących agonisty receptora GLP-1: inhibitory DPP-4 (inne niż saksagliptynę);</li> <li>• insulinę bazową;</li> <li>• SU.</li> </ul>	
NICE 2019	<p>Terapia trójlekowa (jeśli terapia dwulekowa okazała się nieskuteczna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ MET + inhibitor DPP-4 + SU;</li> <li>⊗ MET + SU + pioglitazon;</li> <li>⊗ MET + pioglitazon/SU + <b>inhibitor SGLT-2</b> (w tym <b>kanagliflozyna</b>);</li> <li>⊗ insulina bazowa;</li> </ul> <p>jeśli terapia powyższymi lekami nie jest skuteczna, zaleca się u chorych z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz specyficznymi problemami psychologicznymi lub innymi problemami medycznymi związanymi z otyłością lub z BMI <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup>, dla których stosowanie insuliny miałyby istotny wpływ na życie zawodowe lub utrata wagi przyniosłaby korzyść w odniesieniu do innych schorzeń współistniejących z otyłością: MET+ SU + agonista receptora GLP-1.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
CDA 2018	<p>W przypadku braku osiągnięcia docelowej glikemii: W terapii trójlekowej można zastosować inny lek z grupy innej niż dotychczas stosowane i/lub dodać/zintensyfikować insulinoterapię. Leczenie należy dostosować aby osiągnąć docelową glikemię w ciągu 3-6 mies.</p> <p>Należy rozważyć dodanie schematu insuliny bazowej podawanej raz/dobę zamiast insuliny mieszanej lub podawanej tylko w bolusie jeśli mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii i/lub przyrostu masy ciała jest priorytetem [B,2].</p> <p>Długodziałające analogi insuliny (glargine U-100, glargine U-300, detemir, degludec) są preferowane względem NPH w celu redukcji hipoglikemii nocnej i objawowej [A, 1A].</p> <p>U chorych z ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej preferowane jest stosowanie insuliny degludec zamiast glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii [C,3]. Insulina glargine U-300 jest preferowana względem U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii [C, 3].</p>	
RACGP 2018	<p>Oprócz modyfikacji stylu życia należy rozważyć zastosowanie terapii trójlekowej lub dodanie agonisty receptora GLP-1 lub insuliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ SU;</li> <li>⊗ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>⊗ agoniści receptora GLP-1;</li> <li>⊗ insulina;</li> <li>⊗ akarboza;</li> <li>⊗ tiazolidynodiony.</li> </ul>	
IDF 2017	<p>Gdy docelowe stężenia glukozy nie są osiągnięte, oprócz modyfikacji stylu życia, należy rozpocząć insulinoterapię (z zastosowaniem insuliny bazowej) lub dodać trzeci lek doustny. Jeśli utarta masy ciała jest niewystarczającą opcją jest dodanie agonisty receptora GLP-1.</p>	
SIGN 2017	<p>W terapii trójlekowej można zastosować [R]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ SU;</li> <li>⊗ pioglitazon (nie u chorych z chorobami serca);</li> <li>⊗ inhibitory DPP-4;</li> <li>⊗ <b>inhibitory SGLT-2;</b></li> <li>⊗ agonistów receptora GLP-1 w połączeniu z lekami doustnymi lub insuliną bazową u chorych z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>	
<b>Etap IV</b>		
PTD 2020	<p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją MET, oraz innych leków doustnych (gliptyny, pioglitazonu, flozyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
AACE/ACE 2020	Po niepowodzeniu terapii trójlekowej należy rozpocząć dodanie lub zintensyfikowanie insulinoterapii.	
ADA 2020	<p><u>U chorych bez rozpoznania lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, PChN i niewydolności serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <u>potrzeba minimalizacji hipoglikemii:</u> należy kontynuować leczenie stosując dodatkowe leki wymienione we wcześniejszym etapie.</li> <li>b) <u>potrzeba minimalizacji zwiększenia masy ciała lub wspomaganie utraty masy ciała:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli potrzebna jest terapia 4 lekami lub <b>inhibitory SGLT2</b> i/lub agoniści receptora GLP-1 nie są tolerowani lub są przeciwwskazani, należy zastosować schemat leczenia z najmniejszym ryzykiem przyrostu masy ciała. Preferowane inhibitory DPP-4 neutralne w zakresie wpływu na masę ciała.</li> </ul> </li> <li>c) koszt terapii jest kluczową kwestią: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinoterapia z zastosowaniem insuliny bazowej o niskim koszcie nabycia lub rozważyć zastosowaniem inhibitorów DPP-4 lub <b>inhibitorów SGLT2</b> o niskim koszcie nabycia.</li> </ul> </li> </ul> <p>Następnie:</p> <p><u>U chorych bez rozpoznania lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, PChN i niewydolności serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <u>potrzeba minimalizacji hipoglikemii:</u> należy rozważyć dodanie SU lub insuliny bazowej (należy wybrać późniejszą generację SU z mniejszym ryzykiem hipoglikemii oraz insulinę bazową z mniejszym ryzykiem hipoglikemii);</li> <li>b) <u>potrzeba minimalizacji zwiększenia masy ciała lub wspomaganie utraty masy ciała:</u> jeśli inhibitory DPP-4 nie są tolerowane lub są przeciwwskazane bądź chory już stosuje agonistę receptora GLP-1, ostrożnie dodać SU lub tiazolidynodion lub insulinę bazową.</li> </ul>	
ADA/EASD 2019	<p><u>U chorych bez rozpoznania lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, PChN i niewydolności serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>d) <u>potrzeba minimalizacji hipoglikemii:</u> należy kontynuować leczenie stosując dodatkowe leki wymienione we wcześniejszym etapie.</li> <li>e) <u>potrzeba minimalizacji zwiększenia masy ciała lub wspomaganie utraty masy ciała:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli potrzebna jest terapia 4 lekami lub <b>inhibitory SGLT2</b> i/lub agoniści receptora GLP-1 nie są tolerowani lub są przeciwwskazani, należy zastosować schemat leczenia z najmniejszym ryzykiem przyrostu masy ciała. Preferowane inhibitory DPP-4 neutralne w zakresie wpływu na masę ciała.</li> </ul> </li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [OBW MZ]
	<p>f) koszt terapii jest kluczową kwestią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* insulinoiterapia z zastosowaniem insuliny bazowej o niskim koszcie nabycia lub rozważyć zastosowaniem inhibitorów DPP-4 lub <b>inhibitorów SGLT2</b> o niskim koszcie nabycia.</li> </ul> <p>Następnie:</p> <p><u>U chorych bez rozpoznania lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, PChN i niewydolności serca:</u></p> <p>c) <u>potrzeba minimalizacji hipoglikemii:</u> należy rozważyć dodanie SU lub insuliny bazowej (należy wybrać późniejszą generację SU z mniejszym ryzykiem hipoglikemii oraz insulinę bazową z mniejszym ryzykiem hipoglikemii);</p> <p>d) <u>potrzeba minimalizacji zwiększenia masy ciała lub wspomaganie utraty masy ciała:</u> jeśli inhibitory DPP-4 nie są tolerowane lub są przeciwwskazane bądź chory już stosuje agonistę receptora GLP-1, ostrożnie dodać SU lub tiazolidynodion lub insulinę bazową.</p>	
NICE 2019	<p>Insulinoiterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* można kontynuować stosowanie MET u chorych bez przeciwwskazań lub nietolerancji;</li> <li>* insulinoiterapia powinna być rozpoczynana od ludzkiej insuliny NPH, stosowanej w jednym lub dwóch wstrzyknięciach w ciągu doby;</li> <li>* można rozważyć także jednoczesne stosowanie insuliny NPH oraz insuliny krótko działającej, jako preparaty oddzielne lub mieszanki (dwufazowe) insuliny ludzkiej (zwłaszcza przy wartościach HbA<sub>1c</sub> ≥9%);</li> <li>* u części chorych zamiast insuliny NPH można zastosować insulinę glargine lub detemir;</li> </ul> <p>opcję terapeutyczną stanowi również terapia <b>inhibitorem SGLT-2</b> (w tym <b>kanagliflozyna</b>) w połączeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich.</p>	
CDA 2018	<p>Insulinoiterapia/dodanie innego leku z dotychczas niestosowanych.</p>	
RACGP 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>* W przypadku chorych poddanych uprzednio terapii trójlekowej należy rozważyć zamianę ≥1 leku doustnego na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub na inny lek doustny;</li> <li>* w przypadku chorych poddanych uprzednio terapii za pomocą agonisty receptora GLP-1 należy rozważyć dodanie lub zamianę terapii na insulinę bazową/mieszankę insuliny;</li> <li>* w przypadku chorych poddanych uprzednio insulinoiterapii należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1 lub zastosowanie schematu insulina bazowa i w bolusie lub insuliny bazowej w połączeniu z insuliną okołoposiłkową.</li> </ul>	
SIGN 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>* podczas insulinoiterapii wskazana jest kontynuacja terapii MET [R];</li> <li>* rozpoczęcie insulinoiterapii powinno polegać na wstrzyknięciach insuliny NPH, można rozważyć także stosowanie insuliny krótko działającej, insuliny ludzkiej w celu intensyfikacji terapii [R].</li> </ul>	

A – jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez *Centre for Evidence-Based Medicine* uniwersytetu w Oksfordzie; przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej i dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych;

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

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

E – stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

#### **ADA 2020**

##### Poziom dowodów

A – 1. Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: a) dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej; b) dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; 2. Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez *Centre for Evidence-Based Medicine* uniwersytetu w Oksfordzie; 3. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: a) dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej; b) dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

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

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

E – stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

#### **RACGP 2018**

##### Siła rekomendacji

A – rekomendacja oparta na podstawie wiarygodnych dowodów

#### **SIGN 2017**

##### Siła rekomendacji

---

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

✓ – zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniach klinicznych grupy opracowującej wytyczne

---



### **3.7.2. Aktualna praktyka w Polsce**

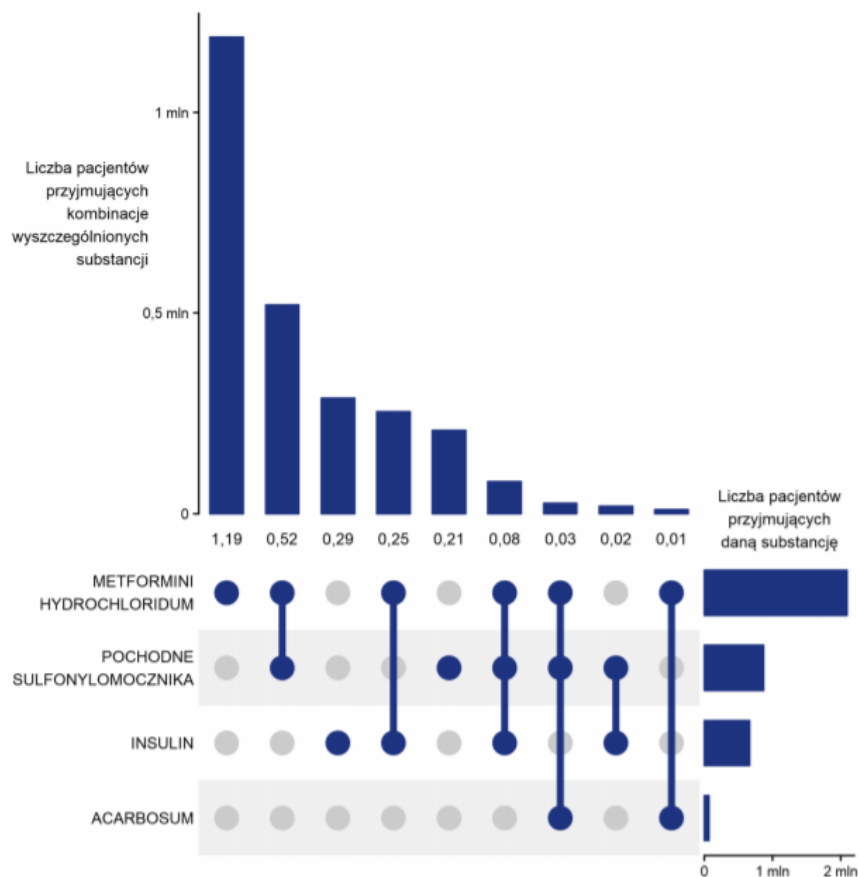
Leczenie cukrzycy polega na stabilizacji parametrów gospodarki lipidowej (m. in.: glikemii, ciśnienia krwi, masy ciała) na odpowiednim, bezpiecznym dla chorego poziomie. Prawidłowe (bliskie normy) stężenie glukozy w surowicy krwi ma na celu prewencję wystąpienia powikłań cukrzycy. Wyznaczone cele osiągane są poprzez modyfikację stylu życia oraz terapię farmakologiczną [PTD 2020, NFZ 2019].

Według danych NFZ spośród dorosłych przyjmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy w 2018 r., najwięcej chorych (2,1 mln) realizowało recepty na metforminę. Spośród 2,1 mln dorosłych chorych, którzy w 2018 r. realizowali recepty na leki z metforminy 57% leczących się nie realizowało w 2018 r. recepty na leki z innymi substancjami czynnymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Pozostali, poza metforminą, realizowali recepty na: leki z grupy pochodne sulfonilomocznika —24,7% chorych, insulinę—12% i około 0,5% akarbozę. Spośród 660 tys. chorych przyjmujących insulinę, 45% nie stosowało innych substancji czynnych stosowanych w leczeniu cukrzycy. Recepty na 3 różne substancje czynne, z grupy leków stosowanych w leczeniu cukrzycy zrealizowało w 2018 r. 116 tys. chorych, co stanowiło około 4% wszystkich osób [NFZ 2019].

Na rysunku poniżej przedstawiono najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych chorych realizujących recepty (dane na 2018 r.)

## Rysunek 1.

### Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych chorych realizujących recepty



Źródło: opracowanie na podstawie raportu NFZ 2019

Według danych przedstawionych w raporcie NFZ, w przypadku terapii dwulekowej najczęściej stosowana była MET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika (0,52 miliona chorych). W przypadku terapii trójlekowej najczęściej podawane schematy obejmowały MET + pochodne sulfonylomocznika + insulinę (0,08 miliona chorych) oraz MET + pochodne sulfonylomocznika + akarbozę (0,03 miliona chorych).

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

lekarzy diabetologów z 39 różnych ośrodków diabetologicznych w Polsce. W badaniu przeanalizowano dane 7 606 chorych, z czego 80,9% stanowili chorzy na DM2 [Witek 2012].

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

Jak wykazano w Rejestrze, najczęściej stosowanym lekiem w terapii DM2 była MET – stosowana w różnych schematach u ok. 62% chorych. Drugą popularną opcję stanowiła terapia z zastosowaniem SU (41,3% chorych). Odsetek chorych stosujących terapię skojarzoną MET + SU wynosił 20,3% (48,2% w przypadku chorych stosujących wyłącznie terapię doustną). Pozostałe grupy leków w latach 2006-2009 były rozpowszechnione w niewielkim stopniu, co wynika z braku refundacji tych preparatów [Witek 2012].

### **3.8. Niezaspokojona potrzeba medyczna**

Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Powikłania w cukrzycy (szczególnie powikłania późne) **są przyczyną przedwczesnego inwalidztwa i zwiększonej umieralności**. Cukrzyca jest główną przyczyną utraty wzroku, niewydolności nerek, zawałów serca, udaru mózgu i amputacji kończyn dolnych. **W konsekwencji cukrzycy co 30 sekund na świecie jest przeprowadzana amputacja kończyny dolnej lub jej części**. Według danych NFZ w latach 2014–2018 liczba amputacji wykonanych u chorych z cukrzycą wzrosła o ok. 22,5%, a procentowy udział amputacji wykonanych u chorych z cukrzycą wśród wszystkich amputacji (z wyłączeniem amputacji związanych z nowotworem, urazami i działaniem czynników zewnętrznych) wzrósł do poziomu 60,1% co stanowi ponad połowę wszystkich wykonanych amputacji w 2018 roku z powodów innych niż wymienione. Koszty amputacji przeprowadzonych u chorych z cukrzycą wzrosły o 44% i wyniosły w 2018 r. 78,2 mln zł [NFZ 2019].

**Retinopatia cukrzycowa dotyka ponad jednej trzeciej osób z cukrzycą i jest główną przyczyną utraty wzroku wśród dorosłych w wieku produkcyjnym**. Przewlekła choroba nerek występuje u osób z cukrzycą 10 razy częściej niż u osób zdrowych, a choroby układu krążenia dotyczą 2 do 3 razy częściej osoby z cukrzycą. Wysoki poziom glukozy we krwi może powodować zmiany w nerwach takie jak demielinizacja (zanik osłonek nerwów) oraz zmiany we włóknach nerwowych. Neuropatia, czyli uszkodzenie nerwów, jest często występującym

przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Cukrzyca wiąże się także z wysokim ciśnieniem krwi oraz wysokim poziomem cholesterolu, co prowadzi do wzrostu ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych, takich jak dusznica bolesna, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, udar, choroba tętnic obwodowych i zastoinowa niewydolność serca. Dodatkowo, wysoki poziom glukozy we krwi może sprawić, że układ krzepnięcia krwi będzie bardziej aktywny, przez co zwiększone jest ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi [NFZ 2019].

Nie należy zapominać, że niewłaściwie kontrolowana cukrzyca może wpływać na zdolność chorych do wykonywania pracy, aktywności rodzinnej i społecznej, codziennego życia. Rokowanie chorych na cukrzycę można poprawić przez wczesne rozpoznanie czynników ryzyka cukrzycy oraz skuteczne leczenie. Ostre powikłania choroby stanowią bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia chorych. Mogą one wystąpić w każdym momencie ich życia [PTD 2020, CADTH 2015]. Cele leczenia cukrzycy obejmują uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, masy ciała. Skuteczne leczenie cukrzycy ma także na celu zapobieganie rozwojowi powikłań.

Problemem związanym ze stosowaniem leków przeciwcukrzycowych dostępnych obecnie mogą być działania niepożądane tych leków (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hipoglikemia), które mogą powodować konieczność ograniczenia dawki tych leków, a tym samym zmniejszać korzyść terapeutyczną z ich stosowania. Ponadto, niektóre z obecnie stosowanych środków powodują przyrost masy ciała u chorych na cukrzycę (np. pochodne sulfonilomocznika), co w tej populacji jest szczególnie problematyczne, ponieważ ponad u 85% chorych z cukrzycą typu 2 występuje nadwaga i otyłość, a dalszy przyrost masy ciała może pogorszyć ich samopoczucie i zwiększyć ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych czy chorób naczyniowych. Dodatkowo zwiększenie masy ciała może zwiększyć oporność na insulinę [EMA 2013, Bailey 2014, Leiter 2016].

Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, lek ten zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy i w ten sposób zwiększa wydzielenie glukozy do moczu, co skutkuje u chorych na DM2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie [ChPL Invokana®]. Co ważne lek Invokana® podawany jest w formie tabletek. **Doustna droga podania może wpływać na zwiększenie stosowania się chorych do zaleceń.** Mechanizm działania inhibitorów SGLT2 pozwala na bezpieczną redukcję reabsorpcji glukozy i na tej drodze hiperglikemii, bez zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii. Zaletą leków z tej grupy jest również korzystny wpływ utraty glukozy z moczem na bilans energetyczny u otyłych chorych

---

z cukrzycą typu 2. **Oznacza to, że leki te mogą ułatwić zmniejszenie nadmiernej masy ciała** [Otto-Buczowska 2014]

Flozyny to nowoczesna grupa leków, która wykazuje także działanie kardioprotekcyjne. Fakt ten wiąże się ze zmniejszoną liczbą powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, ale również w obrębie nerek. **W efekcie terapia flozynami może zmniejszyć koszty leczenia powikłań cukrzycy. Co więcej terapia flozynami może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię** na co wskazują także przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia. Jest to istotne gdyż chorzy mimo iż są obecnie leczeni nieskutecznie często obawiają się rozpoczęcia insulinoterapii [Sterczyński 2019].

Wytyczne kliniczne, w tym wytyczne *PTD 2020* zalecają stosowanie inhibitorów SGLT-2 do których należy KAN w ramach leczenia skojarzonego już w II etapie leczenia cukrzycy w ramach terapii dwulekowej i trójlekowej (w I etapie rekomendowana jest głównie monoterapia MET). Co ważne, wytyczne PTD nie zawiązują populacji chorych u których należy stosować inhibitory SGLT-2 jedynie do chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym czy chorych z  $HbA_{1c} \geq 8\%$ .

**Mimo to obecnie produkt leczniczy Invokana® jest refundowany w Polsce w leczeniu jedynie wąskiej populacji chorych** (wskazanie objęte refundacją jest następujące: cukrzyca typu 2, u chorych przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z  $HbA_{1c} \geq 8\%$  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).

Lek Invokana® nie jest zatem obecnie refundowany w Polsce w ramach terapii dwulekowej u chorych na DM2 oraz w ramach trójlekowej u chorych z DM2 z  $HbA_{1c} < 8\%$  lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. **U tych chorych istnieje obecnie wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna.** Chorzy ci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2 za pomocą produktu leczniczego Invokana®. Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię (z wyłączeniem insuliny) w leczeniu chorych z populacji docelowej, **mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a**

---

tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w tej grupie chorych. Terapia ta także może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię.

## 4. Interwencja – kanagliflozyna

W ramach niniejszej analizy rozpatrywane jest zastosowanie kanagliflozyny w ramach terapii skojarzonej dwulekowej lub trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny. Jak wskazano w rozdziale 3.1 najczęściej stosowanym schematem terapii u chorych na DM2 pozostaje terapia skojarzona z MET i SU, zasadne zdaje się więc stwierdzenie, iż **KAN stosowana będzie w praktyce klinicznej w ramach terapii dwulekowej z MET a w przypadku terapii trójlekowej z MET + SU.**

**Wnioskowana interwencja została zatem zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń. Należy podkreślić iż takie podejście zostało zaakceptowane przez AOTMiT we wniosku składanym dla leku Invokana® w 2018 roku [REK AOTMiT 2018].**

W niniejszym podrozdziale przedstawiono szczegółowy opis dotyczący kanagliflozyny. Opis dla pozostałych opcji terapeutycznych tj. MET i SU przedstawiono w rozdziale 5.1.

Produkt leczniczy Invokana® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 15 listopada 2013 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV.

Produkt leczniczy Invokana® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 100 i 300 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

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

<b>Kod ATC<sup>10</sup></b>	A10BK02 – leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny
<b>Działanie leku</b>	Transporter SGLT-2, ulegający ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U chorych z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. KAN jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, KAN zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy i w ten sposób zwiększa wydzielenie glukozy do moczu (UGE), co skutkuje u chorych na DM2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia

<sup>10</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna



	<p>glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT-2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi. Zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u chorych na DM2.</p> <p>Działanie KAN zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika <i>HOMA beta-cell</i> (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.</p>
<p><b>Zarejestrowane wskazanie</b></p>	<p>Produkt leczniczy Invokana® jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań;</li> <li>⊗ w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi <math>\geq 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi <math>\geq 60</math> ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u chorych w wieku <math>\geq 75</math> lat, chorych z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u innych chorych, u których zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko. U chorych wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny.</p> <p>Gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. sulfonylomocznik, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku (<math>\geq 65</math> r.ż.)</u></p> <p>Należy brać pod uwagę czynność nerek i ryzyko nadmiernej utraty płynów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U chorych z eGFR od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl od 60 ml/min do <math>&lt; 90</math> ml/min nie jest konieczna modyfikacja dawki. Nie należy rozpoczynać podawania kanagliflozyny u chorych z eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl <math>&lt; 60</math> ml/min. U chorych tolerujących kanagliflozynę, u których eGFR utrzymuje się trwale poniżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub CrCl poniżej 60 ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg kanagliflozyny raz na dobę. Należy przerwać podawanie kanagliflozyny, gdy eGFR wynosi trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl trwale poniżej 45 ml/min.</p> <p>Kanagliflozyny nie należy również stosować u chorych z krańcową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych, gdyż nie oczekuje się, by produkt leczniczy był skuteczny w tych populacjach.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u chorych z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Kanagliflozyny nie badano u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie jest zalecana do stosowania u tych chorych.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Podanie doustne</p> <p>Produkt leczniczy Invokana® należy przyjmować doustnie raz na dobę, najlepiej przed pierwszym posiłkiem dnia. Tabletki należy połykać w całości. W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją przyjąć natychmiast, gdy sobie o tym przypomni, jednakże nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym dniu.</p>



<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Dostępna w aptece na receptę.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Lek ordynowany przez lekarza specjalistę w terapii chorych na DM2.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>Chorzy powinni zgłaszać objawy nadmiernej utraty płynów. Należy poinformować chorych jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia w odniesieniu do ryzyka amputacji kończyn. Chorzy przyjmujący KAN mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania. Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. KAN może nasilać działanie diuretyków i zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia. Insulina i sekretagogi insuliny, takie jak SU mogą powodować hipoglikemię. Produkt leczniczy Invokana® może powodować interakcje z innymi przyjmowanymi produktami leczniczymi. Z tego powodu należy zgłosić lekarzowi jakie leki przyjmuje chory. Nie należy stosować KAN podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie KAN. KAN nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią. KAN nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec chorych o ryzyku hipoglikemii, gdy KAN jest stosowana w terapii dodanej do insuliny lub sekretagoga insuliny, oraz o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów, takich jak zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała. <u>Przedawkowanie</u> U zdrowych osób zasadniczo dobrze tolerowane były pojedyncze dawki do 1600 mg KAN oraz u chorych na DM2 dawki KAN 300 mg podawane dwa razy na dobę przez 12 tygodni. W razie przedawkowania celowe jest zastosowanie procedur wspomagających np. usunięcie niewchłoniętych substancji z przewodu pokarmowego, wdrożenie obserwacji klinicznej i w razie potrzeby wykonanie badań. KAN była usuwana w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się by KAN była usuwana za pomocą dializy otrzewnowej.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Zaleca się następującą obserwację czynności nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przed rozpoczęciem stosowania KAN, a następnie co najmniej raz w roku;</li> <li>⊗ przed rozpoczęciem stosowania skojarzonych produktów leczniczych, które mogą osłabiać czynność nerek a następnie okresowo;</li> <li>⊗ gdy zaburzenia czynności nerek osiągają stopień umiarkowany, co najmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli czynność nerek zmniejszy się trwale – eGFR &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl &lt;45 ml/min należy przerwać stosowanie KAN.</li> </ul> <p>U chorych otrzymujących KAN, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit) zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne w tym testy czynnościowe nerek) i stężeń elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania KAN u chorych, u których wystąpi hipowolemia do czasu wyrównania stanu. W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.</p>

	<p>Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać chorych, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Należy natychmiast przerwać leczenie KAN u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem cukrzycowej kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy przerwać leczenie u chorych hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie KAN można wznowić po ustabilizowaniu się stanu chorego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia KAN należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące chorego do cukrzycowej kwasicy ketonowej.</p> <p>Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka. Jednakże jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację chorych z wysokim ryzykiem amputacji. Należy rozważyć również przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.</p> <p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie uniijnych 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.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedstawiać na żądanie EMA (Europejska Agencja Leków), w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p> <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku zamieszczono w Analizie klinicznej.</u></p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Invokana® (tabl. powł., 100 mg) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu A.</p> <p>Zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca typu 2, u chorych przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, -otyłość.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Invokana®*, *Obwieszczenie MZ*

## 4.1.1. Rekomendacje finansowe

### 4.1.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>11</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania leku Invokana® (kanagliflozyna) w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 2 dokumenty.

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Invokana® (kanagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [REK 2014]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [REK 2018]

W 2014 roku wydano negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT dla leku Invokana® (kanagliflozyna). W 2018 roku Prezes AOTMiT wydał rekomendację pozytywną warunkową, w której zalecił objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana® (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie chorych dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. W uzasadnieniu wskazano m.in. że terapia dwulekowa kanagliflozyną lub glibepirydem w skojarzeniu z metforminą wykazywała różnice istotne statystycznie na korzyść KAN w odniesieniu do stężenia HbA<sub>1c</sub>, stężenia glukozy na czczo, obniżenia masy ciała, ciśnienia tętniczego krwi i epizodów hipoglikemii. W grupie chorych leczonych KAN raportowano znamienne mniej zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Wyniki badania *CANTATA-D2* dla porównania bezpośredniego KAN w dawce 300 mg z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyna) w terapii skojarzonej z MET i glibepirydem wykazały różnice istotne statystycznie na korzyść KAN w zakresie: redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo, redukcji stężenia glukozy w osoczu po posiłku, zmiany masy ciała, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.

Szczegółowy opis rekomendacji AOTMiT wydanych dla leku Invokana® (kanagliflozyna) zamieszczono w tabeli poniżej.

<sup>11</sup> W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

**Tabela 10.**

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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Invokana® (kanagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2018	Pozytywna warunkowa	Chorzy na DM2.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie chorych 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><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne ale pod warunkiem (...). Terapia dwulekowa kanagliflozyną lub glimepirydem w skojarzeniu z metforminą wykazywała różnice istotne statystycznie na korzyść KAN w odniesieniu do stężenia HbA<sub>1c</sub>, stężenia glukozy na czczo, obniżenia masy ciała, ciśnienia tętniczego krwi i epizodów hipoglikemii. W grupie chorych leczonych KAN raportowano znamienne mniej zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Wyniki badania <i>CANTATA-D2</i> dla porównania bezpośredniego KAN w dawce 300 mg z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyna) w terapii skojarzonej z MET i glimepirydem wykazały różnice istotne statystycznie na korzyść KAN w zakresie: redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo, redukcji stężenia glukozy w osoczu po posiłku, zmiany masy ciała, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs insulina (GLARGINE) + MET+SU (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań <i>CANTATA-MSU</i> i <i>Russel-Jones 2009</i>) wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub>, częstość hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia”.</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Negatywna		<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl, EAN 5909991096168 oraz 300 mg, EAN 5909991096168, we wskazaniach</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu, 2 u których kanagliflozyna może być stosowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz z BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>⊗ w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz z BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>." <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes przechylając się do stanowiska Rady uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Invokana®. Wyniki badań dowodzą co najmniej nie mniejszej skuteczności w porównaniu z komparatorami w odniesieniu do większości ocenianych punktów. Żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>, a tylko w 2 istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Wnioskowany produkt finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich i w żadnym o produkcie krajowym brutto zbliżonym do Polski. Produkt został dopuszczony do obrotu 15 listopada 2013 roku i wiedza na jego temat jest niepełna, stąd finansowanie ze środków publicznych Prezes AOTMiT uważa za przedwczesne.”</p> </li></ul>

#### 4.1.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>12</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 6 dokumentów dla leku Invokana® (kanagliflozyny) stosowanego w ramach terapii skojarzonej we wnioskowanej populacji.

Lek	Organizacja <sup>13</sup>	Rok wydania
Invokana® (kanagliflozyna)	CADTH	2015 [CADTH 2015]
	HAS	2014 [HAS 2014]
	NCPE	2014 [NCPE 2014]
	NICE*	2014 [NICE 2014]**
	SMC	2014 [SMC 2014]
	PBAC	2013 [PBAC 2013]

\*odnaleziono także rekomendacje AWMSG 2013<sup>14</sup> oraz LMMG<sup>15</sup>, które zostały zastąpione rekomendacją NICE 2014

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

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

<sup>12</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

<sup>13</sup> CADTH – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; HAS – francuska agencja oceny technologii medycznych; NCPE – irlandzka agencja oceny technologii medycznych; NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; PBAC – australijska agencja oceny technologii medycznych

<sup>14</sup> Odnaleziono także rekomendację AWMSG 2015, która została zastąpiona przez wytyczne NICE z 2016 roku (TA390). W dokumencie wydanym przez AWMSG wskazano, że z uwagi na brak złożenia wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego, lek Invokana® nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Walii u dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii w monoterapii, gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u chorych, u których stosowanie metforminy jest uznane za nieodpowiednie z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.

<sup>15</sup> AWMSG – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; LMMG – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia

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

- ⊗ KAN w skojarzeniu z SU (PBAC 2013);
- ⊗ KAN w skojarzeniu z MET i SU lub MET i TZD lub MET i terapią standardową (NICE 2014, SMC 2014);
- ⊗ KAN w skojarzeniu z insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych / terapii standardowej (NICE 2014, SMC 2014).

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

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

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.



**Tabela 11.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla kanagliflozyny wydanych przez zagraniczne organizacje**

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

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

Źródło: opracowanie własne

## 5. Komparatory

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

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

Wnioskowane wskazanie oznacza, iż produkt leczniczy Invokana® będzie włączany do terapii chorych stosujących już leczenie hipoglikemizujące (inne niż insulina), w związku z czym leki podawane w ramach monoterapii nie mogą stanowić komparatora dla leku stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (monoterapia zalecana jest w I etapie leczenia DM2). Jako komparatory należy natomiast rozpatrzyć wszystkie możliwe terapie stosowane w II (w tym etap 2a i 2b w przypadku polskich wytycznych) i III etapie leczenia DM2.

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

- ⊗ inhibitorami SGLT-2;
- ⊗ agonistą receptora GLP-1;
- ⊗ inhibitorami DPP-4;
- ⊗ pochodnymi sulfonilomocznika;
- ⊗ agonistą PPAR-γ.

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

Wytyczne zagraniczne wskazują dodatkowo (oprócz schematów wymienionych powyżej) na leczenie dwulekowe z zastosowaniem MET (lub innego leku) w skojarzeniu z inhibitorami  $\alpha$ -glukozydazy np. akarbozą, glinidami, kolesewelamem lub bromokryptyną o szybkim uwalnianiu bądź orlistatem.

W kolejnym etapie leczenia (etap 2b) polskie wytyczne *PTD 2020* wskazują że należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (najczęściej) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z wcześniejszego etapu leczenia lub z akarbozą. W III etapie wytyczne *PTD 2020* zalecają zastosowanie insuliny bazowej + MET i/lub leku z wcześniejszego etapu leczenia.

Wytyczne zagraniczne w III etapie leczenia wskazują dodatkowo (oprócz schematów wymienionych powyżej) na leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (lub innego leku) i innego leku z II etapu leczenia w skojarzeniu z glinidami, kolesewelamem lub bromokryptyną o szybkim uwalnianiu.

Spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, w Polsce, w ramach *Wykazu leków refundowanych* finansowane ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy są: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), insulinoterapia. W zawężonych wskazaniach refundowane są w Polsce inhibitory SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna)<sup>16</sup> oraz agoniści receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd)<sup>17</sup>. Leki te refundowane są obecnie w populacji która nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy (tj. w ramach terapii trójlekowej u chorych z HbA1c  $\geq 8$  % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym).

---

<sup>16</sup>Wskazanie: cukrzyca typu 2, u chorych 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>17</sup> Wskazanie: 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

---

Według danych przedstawionych w raporcie NFZ, w przypadku terapii dwulekowej najczęściej stosowana jest w Polsce w leczeniu cukrzycy terapia MET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (0,52 miliona chorych). W przypadku terapii trójlekowej najczęściej podawane schematy obejmowały MET + pochodne sulfonilomocznika + insulinę (0,08 miliona chorych) oraz MET + pochodne sulfonilomocznika + akarbozę (0,03 miliona chorych) [NFZ 2019].

Należy jednak wziąć pod uwagę, iż wśród pojedynczych leków stosowanych w ramach schematów wielolekowych, mogą znaleźć się także wymienione w wytycznych technologie nier refundowane (np. MET + SU + sitagliptyna). Jak wskazują dane z Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę, wśród leków stosowanych w monoterapii/terapii skojarzonej w praktyce klinicznej w Polsce wymienia się także substancje z grupy tiazolidynodionów (0,02% chorych), czy inhibitorów DPP-IV (0,16% chorych). Przyczyną tak niskiego rozpowszechnienia ww. leków, prócz braku refundacji, była też krótka obecność tych preparatów na rynku (Rejestr obejmuje dane z lat 2006-2009). W związku z tym, można przypuszczać, iż obecnie odsetek ten może być nieco większy [Witek 2012].

**W związku z powyższym, jako komparatory dla wnioskowanej interwencji należy przede wszystkim rozpatrzyć terapie z zastosowaniem refundowanych, najczęściej stosowanych technologii medycznych tj.:**

- ⊗ dla terapii dwulekowej KAN + MET – terapię MET i SU;
- ⊗ dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – terapię MET + SU + akarboza/insulina.

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

Spośród schematów terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych, niezasadne zdaje się wskazanie jako komparatora dla KAN leczenia insuliną + MET (lub innym lekiem przeciwcukrzycowym). Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku chęci zmiany terapii lek przeciwcukrzycowy + insulina w przypadku zastosowania KAN w ramach terapii dwulekowej

konieczna byłaby zamiana insuliny na lek doustny a w przypadku zastosowania KAN w ramach terapii trójlekowej, konieczna byłaby zamiana insuliny na 2 dodatkowe leki doustne. Wiąże się to z większą modyfikacją terapii chorego niż w przypadku chęci kontynuacji terapii MET i zastosowaniem innego niż dotychczas leku doustnego lub kontynuacją terapii MET + SU i zastosowaniem innego niż dotychczas leku doustnego lub insuliny.

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

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

Powyższy wybór komparatorów zdaje się być zgodny z najnowszymi wytycznymi (w tym wytycznymi PTD) i obecną praktyką kliniczną w Polsce. Został on także zaakceptowany przez AOTMiT w przypadku poprzednich wniosków składanych dla leku Invokana® w 2018 i w 2014 roku [AOTMiT 2018, AOTMiT 2014].

## 5.1. Komparatory

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

- ⊗ metformina;
- ⊗ pochodne sulfonilomocznika – np. glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon;
- ⊗ akarboza;
- ⊗ insuliny bazowe – np. insulina NPH, glargine, detemir;
- ⊗ inhibitory SGLT-2 inne niż KAN (np. dapagliflozyna, empagliflozyna);

- 
- ⊗ inhibitory DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna);
  - ⊗ agoniści receptora GLP-1 (np. eksenatyd, dulaglutyd, semaglutyd);
  - ⊗ agoniści PPAR-γ (pioglitazon).

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



**Tabela 12.**  
**Charakterystyka komparatorów dla produktu leczniczego Invokana® w analizowanym wskazaniu**

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Glimepiryd, A10BB12</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne i zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne. Lek może być również stosowany w leczeniu skojarzonym z metforminą lub insuliną.</p>	<p>Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg na dobę. Jeśli taka dawka zapewnia dobrą kontrolę glikemii, należy ją przyjąć jako dawkę podtrzymującą.</p> <p>W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać na podstawie wyników kontroli glikemii, w odstępach 1-2 tygodniowych między kolejnymi wielkościami dawek do osiągnięcia dawki dobowej 2 mg, 3 mg lub 4 mg glimepirydu. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6 mg glimepirydu.</p> <p>U chorych, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można zastosować leczenie skojarzone z glimepirydem.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <p>Wskazanie: cukrzyca; Poziom odpłatności: ryczałt.</p>
<p>Metformina A10BA02</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u chorych otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.</p> <p>Metforminę stosuje się także w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Metforminę stosuje się także w zespole policystycznych jajników.</p>	<p>Podanie doustne, w dawkach 500 mg (1 tabletkę) raz, dwa lub trzy razy na dobę. W trakcie lub po posiłku. Dawkę dostosowuje się do poziomu glukozy we krwi po 10-15 dniach.</p> <p>Dawka maksymalna 3 g na dobę.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <p><b>Wykaz A</b></p> <p>⊕ Wskazanie: 1. cukrzyca, zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; 2. Zespół policystycznych jajników; Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle</p>

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

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako bazowa insulina – wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie – z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi. Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy chorzy zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących.</p>	
<p>Dapagliflozyna, A10BX09</p>	<p><b>Cukrzyca typu 2</b> 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><b>Cukrzyca typu 1</b> Do stosowania u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>, gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.</p>	<p>Monoterapia i leczenie skojarzone: Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p>W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak sulfonylomocznik, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b> Wskazanie: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 8</math> % 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</p>

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			wymienionych poniżej: -wiek $\geq 55$ lat dla mężczyzn, $\geq 60$ lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, -otyłość Poziom odpłatności: 30%
Sitagliptyna A10BH01	<p>Leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w monoterapii – u chorych nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;</li> <li>⊗ w dwuskładnikowej terapii doustnej (gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie 1 z niżej wymienionych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii) w skojarzeniu z: metforminą, pochodną sulfonilomocznika, agonistą receptora PPAR-<math>\gamma</math>;</li> <li>⊗ w trójskładnikowej terapii doustnej (gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie niżej wymienionych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii) w skojarzeniu z: pochodną sulfonilomocznika i metforminą, agonistą receptora PPAR-<math>\gamma</math> i metforminą.</li> </ul> <p>Lek jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR-<math>\gamma</math>, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR-<math>\gamma</math> i jednocześnie stosować sitagliptynę. W przypadku stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Xelevia, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.</p>	<p>Leki z grupy inhibitorów DPP-4 nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>
Dulaglutyd A10BJ05	<p>Cukrzyca typu 2</p> <p>W leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań,</li> </ul>	<p>W monoterapii</p> <p>Zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu.</p> <p>W leczeniu uzupełniającym</p> <p>Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu.</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych:</b></p> <p>Wskazanie: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami</p>

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</li> </ul>	<p>U osób szczególnie wrażliwych można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.</p>	<p>hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Pioglitazon A10BG03</p>	<p>Lek drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w monoterapii – u dorosłych chorych (zwłaszcza z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej i u których nie można stosować metforminy, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;</li> <li>⊗ w dwulekowej terapii doustnej (u dorosłych chorych, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek poniżej wymienionych leków) w skojarzeniu z: metforminą lub pochodną sulfonilomocznika;</li> </ul>	<p>Leczenie pioglitazonem można rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę. W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u chorego wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny.</p>	<p>Leki z grupy agonistów PPAR-γ nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w trzylekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u dorosłych chorych (zwłaszcza z nadwagą) u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej;</li> <li>⊗ pioglitazon wskazany jest także w leczeniu cukrzycy typu 2. w skojarzeniu z insuliną u dorosłych chorych, u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą insuliny lub którzy nie mogą stosować metforminy w związku z przeciwwskazaniami lub nietolerancją.</li> </ul>		

Zródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Glidiamid®, ChPL Metformax®, ChPL Glucobay 100®, ChPL Insulatard Penfill®, ChPL Forxiga®, ChPL Xelevia®, ChPL Trulicity®, ChPL Glidipion® oraz Obwieszczenia MZ

## 6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [AOTMiT 2016] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

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

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

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

Kluczowymi elementami leczenia cukrzycy typu 2. jest poprawa kontroli glikemii, redukcja ryzyka powstania powikłań mikro- i makronaczyniowych oraz zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej [ChPL Invokana®, EMA 2018].

Jak wskazano w zaleceniach EMA z 2018 roku i wytycznych *PTD 2020*, w badaniach klinicznych oceniających leki obniżające stężenie glukozy (innych niż insulina), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, należy wziąć pod uwagę następujące punkty końcowe:

- ⊗ **kontrola glikemii** – pierwszorzędowym celem terapeutycznym jest wykazanie korzystnego wpływu leku badanego na kontrolę stężenia glukozy we krwi. Oznaczenie HbA<sub>1c</sub> jest powszechnie zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej, długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Odzwierciedla ono średnie stężenie glukozy w czasie ostatnich 2-3 miesięcy. Dane literaturowe wskazują na związek pomiędzy redukcją stężenia HbA<sub>1c</sub>, a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań mikronaczyniowych. Dlatego też stężenie HbA<sub>1c</sub> jest właściwym pierwszorzędowym punktem końcowym w przypadku oceny kontroli glikemii. Analiza powinna zawierać ocenę zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowych w grupie badanej i kontrolnej. Zasadnym jest także by przeprowadzić analizę stosowania się chorych do zaleceń, zwłaszcza gdy przewiduje się, iż w przypadku przerwania leczenia u chorych nie wystąpi korzystny efekt terapii. Należy także ocenić stosowanie u chorych dodatkowych terapii np. terapii ratującej zdefiniowanej



w protokole badania, gdyż może ona wpływać na stężenie HbA<sub>1c</sub>. Wymiar kliniczny efektu leczenia należy wskazać na podstawie odsetka chorych, u których uzyskano wartość HbA<sub>1c</sub> wynoszącą ≤7% (≤53 mmol/mol), po zakończeniu leczenia. Jak wskazano w wytycznych *PTD 2020* u chorych na cukrzycę ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA<sub>1c</sub> wynosi nie więcej niż 7,0%;

- ⊕ **zmiana stężenia FPG** (stężenie glukozy w osoczu na czczo) – jest akceptowanym drugorzędowym punktem końcowym. W przypadku badań klinicznych o krótkim czasie trwania (poniżej 8 tygodni) parametry oparte na stężeniu glukozy we krwi mogą stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż w tym przypadku ocena HbA<sub>1c</sub> jest mniej właściwa;
- ⊕ **redukcja hiperglikemii poposiłkowej i częstość występowania nocnej hipoglikemii** – w ramach drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności;
- ⊕ **wrażliwość na insulinę i funkcjonowanie komórek β** – jako drugorzędowe punkty końcowe (obecnie punkty te nie są zwalidowane jako surogatowe w ocenie redukcji ryzyka powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę);
- ⊕ **krótko- i długoterminowy wpływ badanego leku na stężenie lipidów (LDL, HDL, trójglicerydy), masę ciała i inne parametry związane ze składem ciała, ciśnienie krwi i puls** – nowe leki powinny wykazywać neutralny lub korzystny wpływ na te parametry, które są związane z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami *PTD 2020* zalecana wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi u leczonych chorych na cukrzycę wynosi odpowiednio < 130/80 mm Hg. Stężenie cholesterolu LDL powinno wynosić: <70 mg/dl lub ulec redukcji o co najmniej 50% u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; <55 mg/dl lub ulec redukcji o co najmniej 50% u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; <100 mg/dl u osób umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorzy z DM2 <50 r.ż. z czasem trwania cukrzycy <10 lat, bez innych czynników ryzyka. Stężenie cholesterolu HDL powinno wynosić >40 mg/dl, a stężenie triglicerydów <150 mg/dl;
- ⊕ **wpływ leku na jakość życia chorych** na podstawie punktów końcowych raportowanych przez chorego;
- ⊕ **profil bezpieczeństwa** – należy monitorować u chorych powstawanie zaburzeń w obrębie krwi, wątroby (m.in. podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych, które częściej jest obserwowane u chorych z cukrzycą typu 2) i skóry. Należy także monitorować występowanie działań niepożądanych związanych z mechanizmem

działania leku lub właściwościami farmakodynamicznymi danej klasy leków np. wpływ na układ immunologiczny, na ryzyko rozwoju nowotworu, zakażenia. Hipoglikemia jest największą przeszkodą w kontrolowaniu stężenia glukozy i jest znacznie częściej obserwowana u chorych z cukrzycą typu 1 niż z cukrzycą typu 2. W badaniach klinicznych należy określić częstość występowania zarówno hipoglikemii ogólnej, hipoglikemii nocnej jak i ciężkiej hipoglikemii. Za ciężką, istotną klinicznie hipoglikemię uznaje się stężenie glukozy poniżej 3,0 mmol/l (54 mg/dl), z/bez objawów hipoglikemii.

Oprócz celów dotyczących kontroli glikemii opartych na wytycznych klinicznych, w ostatnich latach zwiększono nacisk na stosowanie wskaźników jakości jako punktów odniesienia do oceny wyników chorych na cukrzycę oraz jako narzędzia sprawozdawczego mającego na celu poprawę stanu zdrowia całej populacji i zmniejszenie kosztów opieki zdrowotnej [Patel 2016, Bailey 2014]. Koszty leczenia cukrzycy są ogromne dlatego też istnieje konieczność oceny wyników związanych z poprawą stanu zdrowia przy jednoczesnym zmniejszeniu obciążenia finansowego. Dlatego też Krajowy Komitet ds. Zapewnienia Jakości ustanowił wskaźniki kompleksowej opieki HEDIS, które obejmują wskaźniki związane z DM2. Wskaźniki HEDIS pozwalają na oparte na dowodach porównanie wyników jakości w różnych planach zdrowotnych. W kwietniu 2015 roku wprowadzono zmiany mające na celu uspojnienie wskaźników HEDIS z aktualnymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu cukrzycy. Zmiany te obejmowały utrzymanie HbA<sub>1c</sub> na poziomie <7% u chorych bez chorób współistniejących oraz ocenę częstości występowania HbA<sub>1c</sub> na poziomie <8% (dobra kontrola glikemii) i HbA<sub>1c</sub> na poziomie >9% (słaba kontrola glikemii) czy redefinicję kontroli ciśnienia krwi na poziomie <140/90 mm Hg zamiast <140/80 mm Hg [Patel 2016].

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

- ⊗ stężenie HbA<sub>1c</sub>;
- ⊗ FPG;
- ⊗ masa ciała i parametry składu ciała;
- ⊗ parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów;
- ⊗ jakość życia chorych;
- ⊗ stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej;
- ⊗ częstość występowania hipoglikemii;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

---

**Wskazane punkty końcowe odpowiadają polskim i zagranicznym wytycznym klinicznym w zakresie parametrów które powinny podlegać w ocenie w ramach realizacji celów leczenia cukrzycy typu II.**

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na kontrolę glikemii) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT [AOTMiT 2016] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych, do których należy cukrzyca typu 2, wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [AOTMiT 2016] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [AOTMiT 2016] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

---

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

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

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

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

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [AOTMiT 2016] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6 [Higgins 2019].

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa KAN oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z <u>wyłączeniem insuliny</u> ;	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni,

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dla terapii skojarzonej dwulekowej chorzy bez względu na poziom HbA<sub>1c</sub> oraz ryzyko naczyniowo-sercowe;</li> <li>⊗ dla terapii skojarzonej trójlekowej chorzy z HbA<sub>1c</sub> &lt;8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> dla terapii trójlekowej w przypadku nie odnalezienia badań dla wnioskowanej populacji docelowej tj. chorych z HbA<sub>1c</sub> &lt;8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego do analizy włączane będą badania dla szerszej populacji chorych</p>	Chorzy rasy azjatyckiej <sup>18</sup>
Interwencja	<p><u>Kanagliflozyna dawkowana zgodnie z ChPL Invokana® stosowana w skojarzeniu z MET (terapia dwulekowa) lub MET + SU (terapia trójlekowa)</u><sup>19</sup>.</p> <p>Dawkowanie i sposób podawania metforminy (MET) i SU (pochodne sulfonilomocznika), opisano szczegółowo w rozdziale 5.1</p>	Inna niż wymieniona
Komparatory <sup>20</sup>	<p><u>Dla terapii dwulekowej KAN + MET</u> – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4<sup>21</sup>, agonistą receptora GLP-1<sup>22</sup>, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2<sup>23</sup> lub agonistą PPAR-γ<sup>24</sup>.</p> <p><u>Dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU</u> – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów PPAR-γ.</p> <p>Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w rozdziale 5.1</p> <p><b>Komentarz:</b> w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem terapii całkowicie refundowanej w Polsce tj. terapii wielolekowej, w której wszystkie stosowane opcje terapeutyczne są w Polsce refundowane.</p> <p>W przypadku braku takich badań do analizy włączane będą badania porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję względem terapii częściowo refundowanej w Polsce (stanowiącej komparator dla analizowanej interwencji), a dodatkowo podjęta</p>	Niezgodny z założonymi

<sup>18</sup> z analizy wykluczono dane dla chorych rasy azjatyckiej, gdyż jak podkreślono w publikacji *Ji 2015*, część obserwowanych wyników leczenia może być odmienna od odnotowanych wśród chorych rasy kaukaskiej, ze względu na inne reakcje na terapię p/cukrzycową chorych z populacji azjatyckiej

<sup>19</sup> Wnioskowana interwencja została zatem zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*

<sup>20</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>21</sup> dipeptydylopeptydaza 4; inaczej gliptyny, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, linagliptyna

<sup>22</sup> peptyd glukagonopodobny-1 np. eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd

<sup>23</sup> kotransporter sodowo-glukozowy np. dapagliflozyna, empagliflozyna

<sup>24</sup> receptory aktywowane proliferatorami peroksosomów-γ tj. pioglitazon



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zostanie próba wykonania porównania pośredniego względem terapii wielolekowych <u>całkowicie refundowanych w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej.</u>	
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego). <b>Komentarz:</b> próba wykonania porównania pośredniego zostanie podjęta jedynie względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>• FPG;</li> <li>• masa ciała i parametry składu ciała;</li> <li>• parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów;</li> <li>• jakość życia chorych;</li> <li>• stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej;</li> <li>• częstość występowania hipoglikemii;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). <b>Komentarz:</b> W przypadku odnalezienia publikacji dot. monoterapii i terapii skojarzonej KAN lub terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 uwzględniane będą wyłącznie publikacje, w których wyodrębniono wyniki i przedstawiono wnioski dot. terapii skojarzonej KAN.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze (ang. <i>pooled analysis</i> )
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>25</sup> ) – w przypadku nie odnalezienia badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy.	

<sup>25</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej.	
	Publikacje pełnotekstowe	Niezgodne z założonymi
	Analizy <i>post-hoc</i> do badań włączonych do analizy, w których przedstawiono dodatkowe wyniki dla wskazanych w kryteriach punktów końcowych kluczowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji lub wyniki dla podgrup chorych kluczowych pod kątem rozpatrywanej populacji docelowej.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>• FPG;</li> <li>• masa ciała i parametry składu ciała;</li> <li>• parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów;</li> <li>• jakość życia chorych;</li> <li>• stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej;</li> <li>• częstość występowania hipoglikemii;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

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

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>26</sup> (ADRReports), FDA, URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie

---

<sup>26</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza medycznych baz danych wskazuje, że program badawczy dla kanagliflozyny jest bardzo szeroki i obejmuje wiele badań, w których lek ten stosowany był w leczeniu DM2 w monoterapii, terapii skojarzonej z jednym lub dwoma lekami (z tym z insuliną) m.in.:

- ⊗ *CANTATA-SU*, randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI (glimepiryd)+MET [Cefalu 2013, Leiter 2015];
- ⊗ *Bataineh 2019*, randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI+MET [Bataineh 2019];
- ⊗ *CANTATA-MSU*, randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem PLC (placebo) +MET+SU [Wilding 2013];
- ⊗ *CANTATA-D2* randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem SITA+MET+SU [Scherthaner 2013].

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

## **8.2. Analiza ekonomiczna**

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

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

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany, dostosowany do warunków polskich, model otrzymany od Wnioskodawcy, przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

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

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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Invokana® (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

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

---

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

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

## 9. Załączniki

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

Tabela 14.

**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5.1

---

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja typów cukrzycy według PTD i ADA .....	15
Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę .....	18
Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej .....	19
Tabela 4. Zalecenia dotyczące monitorowania dorosłych chorych na cukrzycę .....	25
Tabela 5. Zalecana częstość samokontroli glikemii.....	26
Tabela 6. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019–2025 .....	28
Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2. oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce .....	36
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Invokana® .....	60
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji, stanowisk i opinii finansowych wydanych przez AOTMiT dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy .....	65
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla kanagliflozyny wydanych przez zagraniczne organizacje.....	69
Tabela 11. Charakterystyka komparatorów dla produktu leczniczego Invokana® w analizowanym wskazaniu .....	76
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	88
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ .....	95

---



## 11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ahlqvist 2018	Ahlqvist, E., Storm, P., Karajamaki A. i in., Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables, <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2018, (published online): 1-9
AOTMiT 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2014
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2016a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.13.2016, 2016
Bailey 2014	Bailey R.A., Damaraju C.V., Martin S.C. i in., Attainment of diabetes-related quality measures with Canagliflozin versus sitagliptin., <i>Am J Manag Care</i> . 2014 Jan; 20 (1 Suppl): s16-24
Bała 2011	Bała M.M., Leśniak W., Płaczkiwicz-Jankowska E. i in., ARETAEUS Study Group. Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study. <i>Kardiol Pol</i> . 2011; 69 (12): 1249-57.
Bataineh 2019	Bataineh Y.A., Al-Khames Aga Q.A., Kurji H.A i in., Efficacy and safety of canagliflozin compared to sitagliptin and glimepiride as add-on therapy in T2DM <i>Journal of Global Pharma Technology</i> . 11 (7 Supplement) (pp 758-768), 2019
Cefalu 2013	Cefalu W., Leiter L.A., Yoon K.H. i in., Efficacy and safety of Canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial., <i>Lancet</i> . 2013 Sep 14; 382 (9896): 941-50
ChPL Forxiga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/48_Forxiga_tabl_powl_10mg_CEN.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/48_Forxiga_tabl_powl_10mg_CEN.pdf</a> (data dostępu: 30.06.2020 r.)
ChPL Glidiamid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glidiamid®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Glidiamid_tabl_2mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Glidiamid_tabl_2mg.pdf</a> 30.06.2020 r.)
ChPL Glidipion®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glidipion®, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002558/WC500126463.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002558/WC500126463.pdf</a> (data dostępu: 30.06.2020 r.)
ChPL Glucobay 100®	Charakterystyka Produktu leczniczego Glucobay 100®, <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=2700-c">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=2700-c</a> (data dostępu: 30.06.2020 r.)
ChPL Invokana®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 17.07.2020 r.)
ChPL Metformax®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Metformax_500_tabl_500mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Metformax_500_tabl_500mg.pdf</a> (data dostępu: 24.06.2020 r.)
ChPL Penfill®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard Penfill®, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf</a> (data dostępu: 30.06.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Trulicity®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/49_Trulicity.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/49_Trulicity.pdf</a> (data dostępu: 30.06.2020 r.)
ChPL Xelevia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xelevia®, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf</a> (data dostępu 24.06.2020 r.)
Cukrzyca MP	Cukrzyca, Medycyna Praktyczna, <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1</a> . (data dostępu: 30.06.2020 r.)
EMA 2013	European Medicines Agency, Assessment report Canagliflozin, 19 September 2013, 1-115
EMA 2018	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, Draft, 2018, 1-24
ESC/EASD 2007	European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes, Wytuczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia – wersja skrócona, Kardiologia Polska 2007, 65 (4): 377-423
Filipek 2009	Filipek B., Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy, Farm Pol 2009, 65 (6): 425-438
Grycel 2019	Grycel S., Błachnio-Zabielska A., Cukrzyca typu 2 – epidemiologia i farmakoterapia, Probl Hig Epidemiol 2019, 100(2): 75-81
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: data 28.06.2020 r.)
IDF 2019	International Diabetes Federation, IDF DIABETES ATLAS, 9th edition 2019, <a href="https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf">https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf</a> (data dostępu: 29.06.2020 r.)
IPPEZ	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej, Cukrzyca 2025. Strategia Prewencji i Leczenia Cukrzycy w Polsce, <a href="http://ippej.pl/wp-content/uploads/2019/03/Cukrzyca-20251.pdf">http://ippej.pl/wp-content/uploads/2019/03/Cukrzyca-20251.pdf</a> (data dostępu: 29.06.2020 r.)
Ji 2015	Ji L., Han P., Liu Y. i in., Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea., Diabetes Obes Metab. 2015 Jan; 17 (1): 23-31
Kapica-Topczewska	Kapica-Topczewska K., Snarska K., Bachórzewska-Gajewska H., Drozdowski W., Powikłania neurologiczne cukrzycy, <a href="http://www.neurosciencereview.eu/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=235:powikania-neurologiczne-cukrzycy&amp;catid=51:neurologia-aktualnosci&amp;Itemid=105">http://www.neurosciencereview.eu/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=235:powikania-neurologiczne-cukrzycy&amp;catid=51:neurologia-aktualnosci&amp;Itemid=105</a> (data dostępu: 24.06.2020 r.)
Karnafel 2000	Karnafel W., Przewlekłe powikłania cukrzycy – patogeneza, implikacje kliniczne, Przew Lek 2000, 9: 61-68
Kinalska 2004	Kinalska I., Niewada M., Głogowski C. i in., Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP), Diabetologia Praktyczna 2004, 5 (1): 1-8
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 24.06.2020 r.)
Korzeniowska 2009	Korzeniowska K., Jabłeczka A., Cukrzyca (Część II), Farmacja współczesna 2009; 2: 36-41
Kotlinowski 2013	Kotlinowski J., Dulak J., Józkowicz A., Cukrzyca typu 2 upośledza funkcjonowanie komórek progenitorowych śródbłonna, Postępy Biochemii 2013, 59 (3): 257-266
Leiter 2015	Leiter L.A., Yoon K.H. Arias P. i in., Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients

Referencja	Opis bibliograficzny
	with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study., <i>Diabetes Care</i> . 2015 Mar; 38 (3): 355-64
Leiter 2016	Leiter L.A., Langslet G., Vijapurkar U. i in., Simultaneous Reduction in Both HbA1c and Body Weight with Canagliflozin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin. <i>Diabetes Ther</i> . 2016 Jun; 7 (2): 269-78
Moczulski	Moczulski D., Obraz kliniczny cukrzycy, <a href="https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/237,obraz-kliniczny-cukrzycy">https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/237,obraz-kliniczny-cukrzycy</a> (data dostępu: 24.06.2020 r.)
Neal 2017	Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i in., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes., <i>N Engl J Med</i> . 2017 Aug 17; 377 (7): 644-657
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, Cukrzyca, <a href="https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf">https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf</a> (data dostępu 24.06.2020 r.)
Nowakowski 2002	Nowakowski A., <i>Epidemiologia cukrzycy, Diabetologia Praktyczna</i> 2002, 3 (4): 181-185
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
Otto-Buczowska 2014	Otto-Buczowska E. Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy — nowa grupa leków w leczeniu cukrzycy, <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2014, tom 8, nr 5, 238–241
Patel 2016	Patel C.A., Bailey R.A., Vijapurkar U. i in., A post-hoc analysis of the comparative efficacy of Canagliflozin and glimepiride in the attainment of type 2 diabetes-related quality measures., <i>BMC Health Serv Res</i> . 2016 Aug 5; 16 (a): 356
Raport NIK	Raport Najwyższej Izby Kontroli, Informacja o wynikach kontroli „Profilaktyka i Leczenie Cukrzycy Typu 2”, KZD.430.007.201
Rozporządzenie MZ 2012	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
Schernthaler 2013	Schernthaler G., Gross J.L., Rosenstock J. i in., Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonyleurea: a 52-week randomized trial., <i>Diabetes Care</i> . 2013 Sep; 36 (9): 2508-15
Skupień 2007	Skupień J., Małecki M. T., Rozbudowywanie podziału cukrzycy – nowe podtypy i możliwości lecznicze, <i>Diabetologia Praktyczna</i> 2007, 8 (1): 1-12
Sterczyński 2019	Sterczyński R., Maciej Miłkowski: Flozyny to szansa na odsunięcie w czasie insulinoterapii, <a href="https://pulsmedycyny.pl/maciej-milkowski-flozyny-to-szansa-na-odsuniecie-w-czasie-insulinoterapii-976268">https://pulsmedycyny.pl/maciej-milkowski-flozyny-to-szansa-na-odsuniecie-w-czasie-insulinoterapii-976268</a> (data dostępu: 29.06.2020 r.)
Szadkowska 2012	Szadkowska A., Ostre stany w cukrzycy, <i>Family Medicine &amp; Primary Care Review</i> 2012, 14 (2): 286-290
Terlecki 2011	Terlecki M., Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w obserwacji szpitalnej i odległej, Praca doktorska, Kraków 2011, 1-179
UMWŁ	Urząd Marszałkowski Województwa Łódzkiego, Program zapobiegania i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2, 2017, <a href="https://rpo.lodzkie.pl/images/2017/808-nabor-10.3.2/zal14.pdf">https://rpo.lodzkie.pl/images/2017/808-nabor-10.3.2/zal14.pdf</a> (data dostępu: 29.06.2020 r.)
Ustawa 2011	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
WHO 2008	World Health Organization, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008, 2009, 1-816

Referencja	Opis bibliograficzny
WHO 2014	World Health Organization, Światowy Raport na temat cukrzycy, 2014, 1-4
Wilding 2013	Wilding J.P., Charpentier G., Hollander P. i in., Efficacy and safety of Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial., Int J Clin Pract. 2013 Dec;67 (12): 1267-82
Wiraszka 2017	Wiraszka G., Rutkowska A., Stępień R., Nowak-Starz G., Sociodemographic and emotional determinants of health behaviour of diabetic patients in the prevention of diabetic foot syndrome, Journal of Public Health, Nursing and Medical Rescue 2017, 4: 29-35
Witek 2012	Witek P. W., Wołkow P., Stancel-Możwiłło J. i in., The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study, Diabetologia Kliniczna 2012, 1 (1): 3-11
Zdrojewski 2016	Zdrojewski T., Strojek K., Materiał na konferencję prasową w dn. 9 marca 2016 Komitet Zdrowia Publicznego PAN, Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku - pierwsze kompletne i wiarygodne opracowanie. Analizy Komitetu Zdrowia Publicznego PAN, Warszawa 2016, 1-5
<b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	
AACE/ACE 2020	American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology, Consensus Statement by The American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm, 2020, 1-33
ADA 2020	American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 2020, volume 43 issue Supplement 1, <a href="https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1">https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1</a> (data dostępu: 26.06.2020 r.)
ADA EASD 2019	Buse J., Wexler D., Tsapas A., 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 volume 63, pages 221–228 (2020)
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group, Canagliflozin (Invokana®), Reference No. 859, 2013, <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/859">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/859</a> (data dostępu: 26.06.2020 r.)
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group, Canagliflozin (Invokana®), Reference No. 2747 Publication date:16/07/2015, <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2747">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2747</a> (data dostępu: 26.06.2020 r.)
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDEC Final Recommendation Canagliflozin (Invokana – Janssen Inc.), Indication: Type 2 Diabetes Mellitus, 2015, 1-6
CDA 2018	Canadian Diabetes Association Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Can J Diabetes 42 (2018) S88–S103
HAS 2014	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion 5 November 2014 Invokana 100/300 mg, film-coated tablet, 2014, 1-39
IDF 2017	International Diabetes Federation, IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care, 2017, 1-43
LMMG	Lancashire Medicines Management Group, Invokana®, <a href="http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/canagliflozin-4/">http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/canagliflozin-4/</a> (data dostępu: 26.06.2020 r.)
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics, Canagliflozin (Invokana®), 2014, <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/canagliflozin-invokana/">http://www.ncpe.ie/drugs/canagliflozin-invokana/</a> (data dostępu: 26.06.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence, Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, 2014, 1-59
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes, 2016, 1-47
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, Static List Review Consultation – October 2017, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta315/evidence/static-list-review-consultation-october-2017-4657672333?tab=evidence">https://www.nice.org.uk/guidance/ta315/evidence/static-list-review-consultation-october-2017-4657672333?tab=evidence</a> (data dostępu: 30.06.2020 r.)
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management, 2015. Last updated 28 August 2019, 1-37
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Product: Canagliflozin, tablet, 100 mg and 300 mg, Invokana®, 2013, 1-9
PTD 2020	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020, Diabetologia Praktyczna 2020, 6 (1): 1-114
RACGP 2016	Royal Australian College of General Practitioners, General practice management of type 2 diabetes: 2016-18, East Melbourne, Vic: RACGP, 2016, 1-232
REK AOTMiT 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana®, kanagliflozyna we wskazaniach leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być stosowana, 2014, 1-12
REK AOTMiT 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia 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, 2018, 1-19
SIGN 2017	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 154, Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes, A national clinical guideline, 2017, 1-57
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, canagliflozin, 100mg and 300mg film-coated tablets (Invokana®), 2014, 1-15