

Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy	12
2 Problem zdrowotny	14
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	14
2.1.1 Klasyfikacja.....	14
2.1.2 Etiologia i patogenezę	15
2.1.3 Rozpoznawanie.....	16
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	22
2.1.5.1 Epidemiologia	22
2.1.5.2 Obciążenie chorobą.....	27
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	30
2.1.6.1 Leczenie farmakologiczne - nieinsulinowe	32
2.1.6.2 Leczenie farmakologiczne - skojarzone.....	33
2.1.6.3 Leczenie farmakologiczne - insulinoterapia	33
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	36
2.1.7.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2021)	36
2.1.7.2 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2021)	40
2.1.7.3 Wytyczne <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> i <i>American College of Endocrinology</i> (AAACE i ACE 2020)	41
2.1.7.4 Wytyczne NICE 2020	42
2.1.7.5 Wytyczne <i>European Society of Cardiology</i> i <i>European Association for the Study of Diabetes</i> (ESC i EASD 2019).....	45
2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2019).....	47
2.1.7.7 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2020).....	51
2.1.7.8 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2017)	54
2.1.7.9 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2017)	55
2.1.7.10 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017) ..	56
2.1.7.11 Podsumowanie.....	57
2.2 Wybór populacji docelowej	58
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	59
3 Interwencja	68

3.1	Charakterystyka interwencji	68
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	70
3.1.2	Przeciwwskazania	70
3.1.3	Przedawkowanie	70
3.1.4	Działania niepożądane	71
3.2	Status refundacyjny w Polsce	73
3.2.1	Warunki refundacji dla semaglutylidu	74
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	75
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMNT	77
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	100
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	102
4	Komparatory	103
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	103
4.2	Charakterystyka inhibitorów SGLT2 (komparatory główne)	110
4.2.1	Dapagliflozyna	110
4.2.1.1	Status rejestracyjny komparatora	112
4.2.1.2	Przeciwwskazania	113
4.2.1.3	Przedawkowanie	113
4.2.1.4	Działania niepożądane	113
4.2.2	Kanagliflozyna	117
4.2.2.1	Status rejestracyjny komparatora	119
4.2.2.2	Przeciwwskazania	119
4.2.2.3	Przedawkowanie	119
4.2.2.4	Działania niepożądane	119
4.2.3	Empagliflozyna	121
4.2.3.1	Status rejestracyjny komparatora	123
4.2.3.2	Przeciwwskazania	124
4.2.3.3	Przedawkowanie	124
4.2.3.4	Działania niepożądane	124
4.3	Charakterystyka agonistów GLP-1 (komparatory dodatkowe)	127
4.3.1	Semaglutyd (podawany podskórnie)	127
4.3.1.1	Status rejestracyjny komparatora	129
4.3.1.2	Przeciwwskazania	129
4.3.1.3	Przedawkowanie	129
4.3.1.4	Działania niepożądane	129
4.3.2	Dulaglutyd	131
4.3.2.1	Status rejestracyjny komparatora	133

4.3.2.2	Przeciwwskazania	134
4.3.2.3	Przedawkowanie	134
4.3.2.4	Działania niepożądane	134
5	Efekty zdrowotne	137
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	138
6	Podsumowanie	139
7	Aneks	143
7.1	Refundowane technologie medyczne	143
7.2	Skład grupy doradczej	159
	Spis tabel	160
	Spis rysunków	162
	Bibliografia	163

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>the American Diabetes Association</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BM	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i>)
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i>)
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>the European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
p.o.	podanie doustne
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PPAR γ	receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych.¹ W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i insulinooporność.^{4,5,8}

Cukrzyca jest chorobą społeczną - na świecie chorobowość przekracza 1% i stale rośnie. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (45-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). Organizacja Narodów Zjednoczonych uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.⁴

Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy. **W Polsce według raportu Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 r. było blisko 2,86 mln dorosłych chorych z cukrzycą**, co stanowi 9,1% populacji dorosłych. Obserwuje się tendencję wzrostową - w 2013 r. było 2,49 mln chorych.²⁰ Biorąc pod uwagę fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90% do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że dane dotyczące zapadalności i chorobowości dla tego typu cukrzycy odzwierciedlają zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem.¹⁹ Zgodnie z raportem NFZ z 2019 r. w 2018 r. świadczenia finansowane przez płatnika publicznego z powodu cukrzycy (z rozpoznaniem głównym) zostały udzielone 1,77 mln dorosłych pacjentów - o 57 tys. więcej niż w 2013 r. (wzrost o 3,3%). Wartość refundacji udzielonych świadczeń wyniosła w 2018 r. 376,4 mln zł, wzrost o 2,2% w porównaniu do 2013 r. Natomiast średni koszt refundacji na pacjenta wyniósł 427 zł w 2018 r.²⁰

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według **zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2021**.²⁹ Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie.²⁹ Wartości HbA_{1c} pozwalają zatem na ocenę skuteczności terapii, na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciwcukrzycowej u chorego. Związek HbA_{1c} z punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta został udowodniony w oparciu o długookresowe badania z randomizacją.^{60,61} Celem leczenia cukrzycy jest również uzyskaniem wartości docelowych w zakresie ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała.²⁹ Ponadto zgodnie z **wytycznymi NICE 2020** do monitorowania choroby powinna zaliczać się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta.²²

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, **umiejscawiają leki z grupy GLP-1, do których należy semaglutyd, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu metforminy oraz w trzeciej linii leczenia - po niepowodzeniu dwóch doustnych leków hipoglikemizujących, przed insulinoterapią, ale również w kolejnych etapach leczenia przy insulinoterapii prostej lub złożonej.**

W najnowszych wytycznych ADA/EASD 2019 wskazano miejsce semaglutynu w procesie terapeutycznym osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Zgodnie z zaleceniami ADA/EASD 2019 w procesie wyboru opcji terapeutycznych cukrzycy typu 2 należy wziąć pod uwagę historię chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową zalecane jest stosowanie analogu receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 o udowodnionym korzystnym klinicznie działaniu w zakresie układu sercowo-naczyniowego, co definiowane jest jako redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród analogów receptora GLP-1 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych wymieniane są liraglutyd, **semaglutyd** i dulaglutyd.

Rybelsus® (semaglutyd podawany doustnie) jest pierwszym i jedynym analogiem GLP-1 dostępnym w postaci doustnej, dzięki opracowaniu innowacyjnej ko-formulacji z udziałem cząsteczki SNAC (N-[8-(2-hydroksybenzoilo)amino]kaprylan sodu). Ko-formulacja ta indukuje zlokalizowany, przemijający i w pełni odwracalny wzrost pH żołądka, który chroni cząsteczkę semaglutynu przed degradacją proteolityczną i poprawia wchłanianie przez nabłonek żołądka ze względu na wpływ na płynność błony i transport międzykomórkowy.

Formulacja peptydu w tabletkę do podawania doustnego została uznana za przełom dla rozwoju leków, ze względu na znaczące bariery w zakresie zarówno organizacji strukturalnej, jak i funkcji fizjologicznej przewodu żołądkowo-jelitowego, które musi pokonać peptyd zanim może zostać dostarczony drogą doustną. Te wyjątkowe wyzwania zostały przezwyciężone dzięki opracowaniu leku Rybelsus - pierwszego i jedynego analogu GLP-1 dostępnego w formie doustnej.

Rybelsus® jest lekiem z grupy analogów receptora GLP-1. Jest postacią doustną leku semaglutyn i został zarejestrowany przez EMA w kwietniu 2020 w szerokim wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2: zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Wskazanie rejestracyjne jest tożsame ze wskazaniem dla leku Ozempic®, tj. semaglutynu w postaci podskórnej. Semaglutyn w postaci podskórnej jest objęty częściową refundacją w ramach listy leków refundowanych.

Populację docelową wskazaną we wniosku dla leku Rybelsus® stanowią chorzy z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego semaglutyn w postaci doustnej można stosować w szerszej populacji aniżeli zdefiniowana na potrzeby niniejszego raportu HTA,

tj. u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym: w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Stąd wnioskowane wskazanie jest zawężone do wybranej grupy chorych (jak zdefiniowano powyżej) względem wskazania rejestracyjnego.

Obecnie w Polsce produkt Rybelsus® (semaglutyd w postaci doustnej) **nie jest objęty refundacją. Pozytywna ocena leku miałaby na celu zapewnienie dostępu do terapii oferującej większy komfort leczenia (podanie doustne) niż leki podawane podskórnio, przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych. Co więcej szersze wskazanie refundacyjne niż obowiązujące obecnie dla agonistów GLP-1 (terapia dodana do ≥ 2 OAD lub insuliny i ≥ 1 OAD vs terapia dodana do ≥ 2 OAD; ograniczenie BMI ≥ 30 kg/m² vs BMI ≥ 35 kg/m²) ma na celu zapewnienie dostępu do leczenia w większym stopniu zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę.**

W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), glukagon, inhibitory SGLT-2 (flozyny: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd podawany podskórnio, dulaglutyd), insulina NPH, długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, degludec + aspart, detemir, głargine) i pozostałe insuliny.

Glukagon zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest w leczeniu ciężkiej hipoglikemii, która może wystąpić u dzieci i dorosłych z cukrzycą, stosujących insulinę,⁵³ a więc **nie będzie stanowił komparatora dla semaglutydu podawanego doustnie.**

Biorąc pod uwagę wytyczne oraz refundowane wskazania leków dostępnych w Polsce u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii na co najmniej dwóch doustnych lekach przeciwcukrzycowych stosowane mogą być: inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), inhibitory SGLT-2 (flozyny; empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd podawany podskórnio, dulaglutyd) oraz insulina.

Inhibitor α -glukozydazy refundowany w Polsce stanowi akarboza. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym semaglutyd podawany doustnie. **Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla semaglutydu podawanego doustnie.**

Zgodnie z wytycznymi PTD z 2021 r. w uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub obecność wielu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, należy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji powyższych warunków, tj. **inhibitory SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1.**²⁹


Wskazanie refundacyjne dla leków z grup inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1 (leki podawane podskórnio) tylko częściowo pokrywa populację wnioskowaną - w zakresie

chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami. Należy zaznaczyć jednak, że wskazanie dla inhibitorów SGLT2, z uwagi na brak ograniczenia BMI, w większym stopniu odpowiada wskazaniu wnioskowanemu, i w związku z tym **inhibitory SGLT-2 będą stanowić komparator podstawowy dla semaglutylu podawanego doustnie u chorych nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Agoniści receptora GLP-1, z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI ≥ 35 kg/m², będą stanowić komparator dodatkowy.**

Wybór komparatorów konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² (brak refundacji agonistów receptora GLP-1) oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Stąd w analizie przyjęto, że **leki z grupy inhibitorów SGLT-2 stanowią podstawowy komparator w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.**

Brak wskazania drugiej najczęściej stosowanej terapii i założenie stopniowego zmniejszania się grupy chorych leczonych innymi lekami lub leczonych suboptymalnie, powoduje, że nie wyodrębniono dodatkowych komparatorów u chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m², uznając, że udział każdego z nich stanowi aktualnie 

Komparator dla semaglutylu podawanego doustnie u chorych nieskutecznie leczonych co najmniej 1 OAD i insuliną stanowi intensyfikacja leczenia insuliną.

Podsumowując, komparatory dla semaglutylu podawanego doustnie stanowią:

- u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD:
 - inhibitory SGLT-2 (komparator główny),
 - agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI ≥ 35 kg/m²);
- u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliną:
 - intensyfikacja leczenia insuliną.

Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych.

Populacja	Komparator główny	Komparator dodatkowy
Chorzy nieskutecznie leczeni ≥ 2 OAD	Inhibitory SGLT-2	Agoniści receptora GLP-1 (z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z $BM \geq 35 \text{ kg/m}^2$)
Chorzy nieskutecznie leczeni ≥ 1 OAD i insuliną	Intensyfikacja leczenia insuliną	-

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania semaglutylu podawanego doustnie (Rybelsus®, ██████████) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z $HbA1c \geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako $BM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:

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

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

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Chorzy z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z $HbA1c \geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako $BM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu.
Interwencja (I)	Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®, ██████████)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2OAD: <ul style="list-style-type: none"> o inhibitory SGLT-2 (komparator główny), o agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z $BMI \geq 35$ kg/m²); • u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1OAD i insuliną: <ul style="list-style-type: none"> o intensyfikacja leczenia insuliną
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> o zmiana HbA1c; o zmiana FPG; o zmiana SMPG; o zmiana skoków glikemii po posiłku; o odsetek pacjentów z HbA1c <7%; o odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6\%$; o odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze; o odsetek pacjentów z redukcją HbA1c o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$; • masa ciała <ul style="list-style-type: none"> o zmiana masy ciała; o zmiana BMI; o zmiana obwodu talii; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$; • wpływ na układ sercowo-naczyniowy <ul style="list-style-type: none"> o zmiana DBP; o zmiana SBP; • gospodarka lipidowa <ul style="list-style-type: none"> o zmiana TC; o zmiana LDL; o zmiana HDL; o zmiana TG; • jakość życia. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • poważne zdarzenia niepożądane łącznie; • zgony; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • poszczególne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych semaglutylu podawanego doustnie (Rybelsus®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:

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

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania semaglutylu w cukrzycy typu 2:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;

- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) określenie "cukrzyca" (ang. *diabetes mellitus*) odnosi się do schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, charakteryzującego się przewlekłą hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i (lub) działania insuliny. Skutki cukrzycy obejmują przewlekłe uszkodzenie, dysfunkcję i niewydolność różnych narządów.^{1,2}

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych.¹ U chorych zaburzone jest zarówno działanie, jak i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia¹.

2.1.1 Klasyfikacja

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 wyróżnia się następujące typy cukrzycy:³

- E10 - Cukrzyca insulinozależna,
- E11 - Cukrzyca insulinoniezależna (cukrzyca typu 2),
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, ang. *American Diabetes Association*, ADA) ma 2 podstawowe założenia:⁴

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

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.⁵

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r. etiologiczna klasyfikacja cukrzycy jest następująca:^{4,6}

- cukrzyca typu 1, spowodowana zniszczeniem komórek B trzustki przez proces immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczna), zazwyczaj prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny:
 - autoimmunologiczna;

- o idiopatyczna;
- cukrzyca typu 2, wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności;
- inne specyficzne typy cukrzycy:
 - o genetyczne defekty czynności komórek B;
 - o genetyczne defekty działania insuliny;
 - o choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki;
 - o endokrynopatie;
 - o wywołane przez leki lub inne substancje chemiczne;
 - o infekcje (zakażenia);
 - o rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym;
 - o inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą;
- cukrzyca ciążowa.

Zgodnie z raportem WHO z 2019 r. podział cukrzycy jest następujący⁷:

- cukrzyca typu 1;
- cukrzyca typu 2;
- hybrydowe formy cukrzycy:
 - o powoli ewoluująca cukrzyca u dorosłych z udziałem układu odpornościowego;
 - o cukrzyca typu 2 podatna na ketozę;
- inne określone typy:
 - o cukrzyca monogenowa (defekty genetyczne upośledzające działanie komórek B, defekty genetyczne upośledzające działanie insuliny);
 - o choroby trzustki;
 - o zaburzenia endokrynologiczne;
 - o wywołane lekami lub substancjami chemicznymi;
 - o choroby infekcyjne;
 - o rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
 - o inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- cukrzyca niesklasyfikowana (kategoria tymczasowa);
- hiperglikemia po raz pierwszy wykryta podczas ciąży:
 - o cukrzyca w ciąży;
 - o cukrzyca ciążowa.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii istotnie różnią się w zależności od typu cukrzycy. Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem autoimmunologicznym. W wyniku nieprawidłowej reakcji immunologicznej dochodzi do nadmiernego pobudzania układu odpornościowego i w efekcie do zniszczenia komórek B wysp trzustkowych, co prowadzi do zaniku wydzielania endogennej insuliny. Wśród czynników wpływających na zachorowalność na cukrzycę typu 1, oprócz predyspozycji uwarunkowanej genetycznie, wymienia się między innymi przebyte zakażenia wirusowe (*Coxsackie*, *CMV*, *świnka*, *różyczka* i in.), dietę

(wczesne karmienie w okresie niemowlęcym białkiem mleka krowiego), ekspozycję na toksyny B-komórkowe, stres. Powstawanie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy. W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.^{4,5,8}

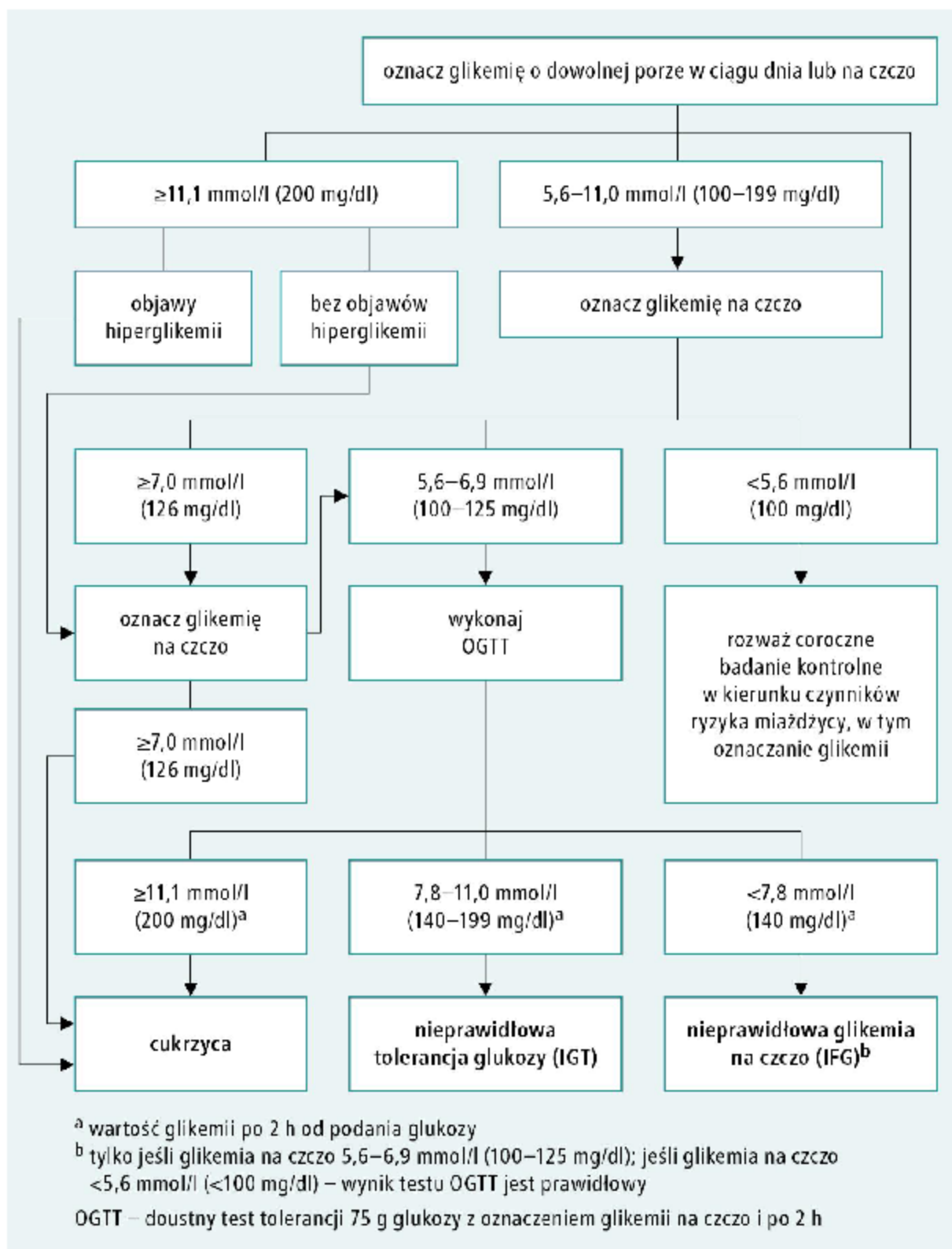
Wśród głównych czynników wzrostu zachorowalności na cukrzycę typu 2 wymienia się starzenie się społeczeństwa (wiek >45 lat), nadwagę (BMI ≥ 25 kg/m²), otyłość brzuszną (≥ 30 kg/m²), brak aktywności fizycznej, dietę wysokokaloryczną, pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latinoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy), obciążający wywiad rodzinny, palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, urodzenie dziecka o masie > 4 kg, cukrzycę ciężarnych w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mmHg), dyslipidemię (niskie stężenie HDL <40 mg/dl i lub wysokie triglicerydów >250 mg/dl), nieprawidłową glikemię na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l), upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8-11,0 mmol/l) oraz stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidu, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, β -adrenolityki).⁸

2.1.3 Rozpoznawanie

Cukrzyca dość często przebiega bezobjawowo (do 20% przypadków w polskim badaniu Screen-Pol), jednak także wówczas prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów u pacjentów z cukrzycą. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej poprzedzające cukrzycę. Należy zatem dążyć do wczesnego rozpoznania, czynnie poszukując cukrzycy i stanu przedcukrzycowego. Ze względu na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg rozpoznawanie powinno się ustalać za pomocą badań laboratoryjnych. Aktualne kryteria ustalono w dużym stopniu na podstawie ryzyka powikłań przewlekłych.⁴

Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy.^{4,9}



2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Do charakterystycznych objawów cukrzycy należą:^{4,6}

- poliuria (wielomocz),
- polidypsja (wzmoczone pragnienie),
- utrata masy ciała niewytłumaczona celowym odchudzaniem;
- inne, mniej typowe objawy: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii), zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowopłciowych.

Objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż typu 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa.⁴ Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2 zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 3. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.¹⁰

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

Znaczna hiperglikemia prowadzi do stanów przedśpiączkowych i kwasicy metabolicznej. U chorych leczonych metforminą po spożyciu alkoholu lub przy jej zastosowaniu mimo istniejących przeciwwskazań, tj. niewydolności nerek, czy uszkodzenia wątroby może dochodzić czasami do kwasicy mleczanowej.⁸

Cukrzyca typu 2 w początkowym okresie ma przebieg pozornie bezobjawowy (ponad 50% przypadków) lub łagodny. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach stopniowo narastającej hiperglikemii. Do objawów klinicznych późnych powikłań cukrzycy zalicza się zaburzenia widzenia w przebiegu zaawansowanej retinopatii, niemą chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego, zawał, miażdżycę, udar, niewydolność nerek, polineuropatię oraz wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a także zespół stopy cukrzycowej. Zespół stopy cukrzycowej występuje dość często (6-10% chorych na cukrzycę) i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce.⁸

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny **cukrzycy typu 1** zależy od tempa utraty komórek B. Gwałtowne wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek B u dzieci i młodzieży jest przyczyną nagłego początku choroby (której pierwszymi dostrzeżonymi objawami bywają kwasica i śpiączka ketonowa), oraz chwiejnego przebiegu cukrzycy ze skłonnością do wahań glikemii od hiperglikemii do śpiączki hipoglikemicznej. Chwiejny przebieg cukrzycy przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań, które mogą się pojawić już od 5. roku trwania choroby. W leczeniu dąży się do jak najlepszego wyrównania cukrzycy metodą intensywnej insulinoterapii.

Przebieg cukrzycy typu 1 rozpoznanej u osób dorosłych, pomimo występowania wszystkich typów objawów, nie jest tak dynamiczny, a objawy narastają wolno, czasem przez kilka miesięcy. Choroba nie rozpoczyna się z reguły śpiączką ketonową, choć wyraźnie pojawiają się objawy kwasicy ketonowej. Wolniejszy, kilkumiesięczny przebieg może jednak spowodować, że niekontrolowana hiperglikemia zainicjuje rozwój przewlekłych powikłań. Leczenie insuliną pozwala na dobrą kontrolę glikemii i z reguły na powstrzymanie postępu przewlekłych powikłań cukrzycy.

Postać LADA (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*) cechuje się długotrwałym „tłącym” przebiegiem, wynikającym prawdopodobnie z pewnej „równowagi” genetycznych czynników predysponujących i ochronnych w odniesieniu do procesu autoimmunologicznego. Do ujawnienia się pełnego obrazu klinicznego dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia, co może prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych zamiast bezwarunkowego wdrożenia insulinoterapii. Wieloletni przebieg pozornie łagodnej hiperglikemii, nawet z okresowym cofaniem się zaburzeń biochemicznych, może sprzyjać podstępniemu rozwojowi przewlekłych powikłań, tak więc w chwili wykrycia cukrzycy LADA często występuje już nefropatia lub retinopatia.⁴

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

wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek B. Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek B jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może długo się utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek B zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinowrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze jednak wyczerpywanie się rezerw komórek B jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymaga rozpoczęcia leczenia insuliną. Brytyjskie badanie UKPDS potwierdziło ten postępujący charakter choroby, wymagający modyfikacji leczenia w zależności od zmieniającej się sytuacji patofizjologicznej. Niewyrównanie metaboliczne zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.⁴

Powikłania

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy: powikłania przewlekłe i powikłania ostre.

Przewlekłe powikłania cukrzycy są głównym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Trudności w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy powodują, że nie udaje się w pełni zapobiegać rozwojowi powikłań mikro- (uszkodzenia małych naczyń) i makroangiopatycznych (uszkodzenia dużych naczyń).⁴

Do powikłań mikroangiopatycznych tradycyjnie zalicza się:⁴

- powikłania oczne;
- powikłania nerkowe;
- neuropatię cukrzycową, w tym stopę neuropatyczną.

Nie jest to jednak ścisły podział ponieważ:

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

Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyśpieszonym rozwojem miażdżycy.⁴

Do powikłań ostrych cukrzycy należą:⁴

- kwasica i śpiączka ketonowa - może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu; stanowi często pierwszy objaw cukrzycy typu 1; śmiertelność wynosi 5%;
- zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny - występuje głównie u chorych na cukrzycę typu 2, głównie u osób starszych; śmiertelność wynosi ok. 15%;
- kwasica i śpiączka mleczanowa - występuje rzadziej niż inne stany śpiączkowe, ale śmiertelność wynosi ok. 50%;
- hipoglikemia polekowa - grozi chorym leczonym insuliną lub doustnymi środkami zwiększającymi wydzielanie insuliny; występuje częściej u chorych z cukrzycą typu

1; w przypadku wystąpienia należy spożyć węglowodany (cukry) proste zawierające 10-20 g glukozy;¹¹ obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może wpływać na suboptymalne leczenie cukrzycy (np. przez zmniejszenie dawek leków), a przez to gorsze jej wyrównanie i w konsekwencji wzrost liczby powikłań.

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA_{1c}, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.¹² Prawidłowa kontrola glikemii, w tym pokonanie barier psychologicznych w postaci akceptacji działań niepożądanych leczenia stanowi podstawowy cel leczenia cukrzycy.

Tab. 4. Powikłania cukrzycowe.⁴

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<ul style="list-style-type: none"> • kwasica i śpiączka ketonowa • zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny • kwasica mleczanowa • hipoglikemia polekowa 	<ul style="list-style-type: none"> • powikłania oczne - retinopatia cukrzycowa i inne • nefropatia cukrzycowa • neuropatia cukrzycowa • zespół stopy cukrzycowej • powikłania makroangiopatyczne • zmiany skórne • zmiany stawowe • zmiany kostne • zaburzenia psychologiczne i psychiczne

Rokowanie

Cukrzyca prowadzi do skrócenia długości życia i kalectwa spowodowanego powikłaniami cukrzycy. Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe.⁴ Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (szczególnie zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu).¹³ Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.¹⁴

Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, stąd dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u chorych z cukrzycą. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.⁴

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

W Polsce wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy (tj. stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej) kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy.¹⁶

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.5.1 Epidemiologia

Cukrzyca jest chorobą społeczną - na świecie chorobowość przekracza 1% i stale rośnie. Według prognoz przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób chorych na cukrzycę, a w 2040 r. - ~640 mln. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (45-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.⁴

Chorobowość w cukrzycy typu 1 w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2014 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Wiek zachorowania: na ogół <30. r.ż. (wyjątek LADA); 2 szczyty zapadalności - większy w 10.-12. r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16.-19. r.ż.⁴

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na ~200. Wiek zachorowania: na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 75 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce ~15 na 100 000 osób (> 75. r.ż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.⁴

Według najnowszych danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. *International Diabetes Federation*) z 2019 r. 463 mln osób (wiek 20-79 lat) na świecie choruje na cukrzycę, co stanowi 9,3% populacji osób dorosłych, z czego ponad połowa chorych pozostaje niezdiagnozowana. Szacowana liczba chorych w 2030 r. (przy 51% wzroście) wynosi 578 mln, a w 2045 r. - 700 mln (odpowiednio 10,2% i 10,9% populacji). Liczbę zgonów z powodu cukrzycy szacuje się na 4,2 mln, natomiast całkowite wydatki zdrowotne związane z cukrzycą na 760,3 biliony USD (zakłada się, że wydatki na zdrowie dla osób z cukrzycą są średnio dwukrotnie większe niż dla chorych bez cukrzycy). Na świecie zdecydowaną większość, tj. około 90% przypadków cukrzycy stanowi cukrzyca typu 2.¹⁷

Wg IDF liczbę chorych na cukrzycę w Europie w 2019 r. oszacowano na 59 mln, natomiast w kolejnych latach, tj. 2030 r. i 2045 r. odpowiednio na 66 mln i 68 mln.¹⁷

Zgodnie z danymi IDF z 2019 r. liczbę chorych na cukrzycę w Polsce (w wieku 20-79 lat) oszacowano na 2 344 600 [95%CI: 1 702 300; 6 313 700] chorych, a odsetek chorych niezdiagnozowanych oszacowano na 42,2%. Chorobowość wynosi 8,1% [95%CI: 5,9; 21,9] (dla kraju) oraz 6,1% [95%CI: 4,3; 22,3] (wartość skorygowana o wiek do porównania między innymi krajami). Oszacowana wg IDF liczba zgonów w Polsce z powodu cukrzycy wyniosła 18 536. Roczne wydatki (ze środków publicznych i dla chorego łącznie) związane z cukrzycą, w tym m. in. koszty związane ze świadczeniami usług zdrowotnych (profilaktyka i leczenie) oraz pomocą w nagłych przypadkach, wyniosły 923,5 USD na 1 osobę z cukrzycą (w wieku 20-79 lat).¹⁷

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce.¹⁸ Został on sfinansowany z funduszy Ministerstwa Zdrowia. Celem projektu była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej.

W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Dane zawarte w kwestionariuszach zawierały pytania o: wiek, płeć, BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*), typ i czas trwania cukrzycy, rodzaj leczenia hipoglikemizującego, HbA_{1c} (hemoglobina glikowana, ang. *glycated hemoglobin*), profile glikemii, lipidogram, ciśnienie tętnicze, powikłania cukrzycy, choroby towarzyszące i ich leczenie oraz inne aspekty opieki. Kwestionariusze były analizowane w centralnym ośrodku.¹⁸

Uzyskano dane 7606 pacjentów, wśród których było: 15,0% z typem 1 cukrzycy (T1DM), 80,9% z typem 2 cukrzycy (T2DM), 1,9% z innymi typami cukrzycy i 2,2% z cukrzycą ciążową. Grupa chorych z T1DM i T2DM charakteryzowała się odpowiednio: liczebnością 1 134 (52,4% kobiet) i 6 119 (55,5% kobiet), średnim wiekiem 40,9 i 63,8 lat, średnim czasem trwania cukrzycy 14,6 i 9,7 lat. Średni poziom HbA_{1c} wynosił dla T1DM i T2DM odpowiednio 7,69 i 7,25%. Parametry gospodarki lipidowej dla T1DM i T2DM wynosiły: cholesterol całkowity 4,84 i 5,06 mmol/l; LDL-cholesterol 2,73 i 2,90 mmol/l; HDL-cholesterol (lipoproteina o wysokiej gęstości, ang. *high density lipoprotein*) 1,58 i 1,30 mmol/l; triglicerydy 1,26 i 1,95 mmol/l; ciśnienie tętnicze 127,4/77,7 i 139,8/81,8 mmHg. Odsetek pacjentów spełniających kryteria wyrównania wynosił odpowiednio dla: HbA_{1c} ≤7,0% i ≤6,5%: T1DM 39,4 i 22,6%, T2DM 52,1 i 32,8%; cholesterol całkowity <4,5 mmol/l: T1DM 40,1%, T2DM 32,6%; triglicerydy <1,7 mmol/l: T1D 82,1%, T2D 53,2%; ciśnienie tętnicze <130/80 mmHg: T1DM 31,9%, T2DM 12,9%. Częstość występowania mikronaczyniowych powikłań cukrzycy wynosiła odpowiednio dla chorych z T1DM i T2DM: retinopatia 38,4 i 23,4%; nefropatia 15,2 i 8,5%; neuropatia obwodowa 25,3 i 25,4%; neuropatia autonomiczna 9,6 i 5,4%.¹⁸

Leczenie skojarzone dwoma lekami doustnymi było stosowane w badanej grupie u 22,3% chorych z cukrzycą typu 2 (MET+SUL - 20,3%; SUL + akarboza - 1,4%. MET + akarboza - 0,6%).¹⁸

Tab. 5. Charakterystyka chorych z cukrzycą (Witek 2012).¹⁸

Parametr	Jednostka	Typ 1, N	Typ 1, wartość	Typ 2, N	Typ 2, wartość	Typ 1 i 2, N	Typ 1 i 2, wartość
wiek	lata	1 134	40,9±14,5	6 119	63,8±10,4	7 253	
płeć (mężczyźni)	%	1 134	47,6	6 119	44,6	7 253	
czas trwania cukrzycy	lata		14,6±11,2		9,7±7,6		
BM	kg/m ²	1 072	25,00±3,92	5 838	31,28±5,27	6 910	30,31±5,57
BM, mężczyźni	kg/m ²	511	25,50±3,67	2 599	30,48±4,79	3 110	29,66±4,98
BM, kobiety	kg/m ²	561	24,54±4,09	3 239	31,92±5,55	3 800	30,83±5,96
obwód talii	cm	813	84,9±12,6	4 866	101,7±13,2	5 679	99,3±14,3
obwód talii, mężczyźni	cm	383	90,7±11,2	2 118	104,4±12,5	2 501	102,3±13,3
obwód talii, kobiety	cm	430	79,8±11,6	2 748	99,7±13,3	3 178	97,0±14,7
WHR		695	0,87±0,10	4 116	0,93±0,09	4 811	0,92±0,09
WHR, mężczyźni		327	0,93±0,08	1 809	0,97±0,08	2 136	0,97±0,08
WHR, kobiety		368	0,81±0,08	2 307	0,89±0,08	2 675	0,88±0,09
HbA _{1c}		868	7,69±1,64	4 043	7,25±1,42	4911	7,33±1,47
HbA _{1c} ≤ 7,0%	%		39,4		52,1		49,9
HbA _{1c} ≤ 6,5%	%		22,6		32,8		31,0
glikemia na czczo	mg/dl		134,0		124,6		126,1
glikemia przedpościłkowa	mg/dl		133,3		125,4		126,6
glikemia popościłkowa	mg/dl		146,6		147,7		147,6
glikemia wartość średnia	mg/dl		140,0		138,8		138,9
cholesterol całkowity	mmol/l	559	4,84±0,99	3 198	5,06±1,16	3 757	5,03±1,14
<4,5 mM	%		40,07		32,61		33,72
cholesterol HDL	mmol/l	441	1,58±0,48	2 467	1,30±0,51	2 909	1,35±0,51
>1,0 (1,3) mM	%		83,26		60,52		63,97
cholesterol LDL	mmol/l	410	2,73±0,82	2 263	2,90±0,99	2 673	2,87±0,96

Parametr	Jednostka	Typ 1, N	Typ 1, wartość	Typ 2, N	Typ 2, wartość	Typ 1 i 2, N	Typ 1 i 2, wartość
<2,6 mM	%		44,88		40,65		41,30
trójglicerydy	mmol/l	503	1,26±0,87	2 922	1,95±1,61	3 425	1,85±1,55
<1,7 mM	%		82,11		53,15		57,40
ciśnienie skurczowe	mmHg	1 090	127,4±16,1	5 978	139,8±18,7	7 068	137,9±18,9
SBP <130 mmHg	%		54,50		24,09		28,78
ciśnienie rozkurczowe	mmHg	1 090	77,7±9,1	5 977	76,3±8,8	7 067	81,1±10,3
DBP <80 mmHg	%		42,11		27,67		29,90
ciśnienie krwi <130/80 mmHg	%	1 090	31,93	5 977	12,89	7 067	15,82
HR	min ⁻¹	1 033	77,0±8,2	5 735	76,2±8,9	6 768	76,3±8,8

BM - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); HR - częstość akcji serca/częstotliwość rytmu serca (ang. *heart rate*); LDL - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); SBP - skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); WHR - stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. *waist to hip ratio*).

Biorąc pod uwagę fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90% do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że dane dotyczące zapadalności i chorobowości dla tego typu cukrzycy odzwierciedlają zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 oraz przewiduje się zachowanie trendu wzrostu w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Zapadalność na cukrzycę typu 2 rośnie z wiekiem (niewielka przed 30 r.ż.), pomimo rozpoznawania choroby u coraz młodszych osób. Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, a umieralność - ok. 15 na 100 000 osób, przy czym większość zgonów, tj. 70% powodują powikłania sercowo-naczyniowe.¹⁹

W 2019 r. NFZ opublikował raport na temat cukrzycy, wg którego w Polsce w 2014 r. na cukrzycę chorowało 2,55 mln osób dorosłych (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach). W 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln, co stanowi 9,1% populacji dorosłych. Dodatkowo w 2018 r. na cukrzycę chorowało 22,0 tys. dzieci i młodzieży, tj. 3,2 % populacji dzieci i młodzieży.²⁰ W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania cukrzycy w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018 w Polsce na podstawie danych opublikowanych w raporcie NFZ z 2019 r. (dane na podstawie danych NFZ i GUS).

Tab. 6. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ).²⁰

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem
2013	2 485	7,9%	78,9	77,6
2014	2 550	8,1%	80,9	78,2
2015	2 613	8,3%	82,9	78,9
2016	2 709	8,6%	85,9	80,5
2017	2 794	8,9%	88,7	81,9
2018	2 864	9,1%	91,0	82,9

W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej.²⁰ W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych na przestrzeni lat (2013-2018).

Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018.²⁰

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem	Współczynnik zapadalności na 1 000 dorosłych osób - ogółem
2013	301,4	9,6
2014	326,0	10,3
2015	331,3	10,5
2016	341,4	10,8
2017	337,0	10,7
2018	342,6	10,9

W poniższej tabeli przedstawiono prognozę zachorowalności w trzech wariantach (w zależności od przyjętej metodyki; rozdz. 7 raportu NFZ²⁰) dla lat 2019-2025.

Tab. 8. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025.²⁰

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

2.1.5.2 Obciążenie chorobą

Raport „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”.²¹ w Polsce zapadalność rejestrowana¹ dla cukrzycy w 2014 roku wynosiła 143,70 tys. osób (wskaźnik zapadalności rejestrowanej:¹ 378,2 osób/100tys. ludności).

Do oszacowania liczby chorych na cukrzycę w Polsce przyjęto z GUS, że szacunkowa liczba ludności Polski w końcu 2014 roku wynosiła 38 461,8 tys.

Dodatkowo mając na uwadze wskaźnik chorobowości rejestrowanej², który był na poziomie 3 769,1 osób/100 tys. ludności²¹, szacuje się, że **na cukrzycę chorowało w 2014 roku w Polsce około 1 449,7 tys. osób.**

Lecznictwo zamknięte

W roku 2014 w Polsce odnotowano 87,5 tys. hospitalizacji z powodu cukrzycy. Województwa różnią się między sobą, jeżeli chodzi o liczbę hospitalizacji na 100 tys. ludności - najniższą wartość zaobserwowano w województwie pomorskim - (160,6); najwyższą zaś w województwie łódzkim (291,3). Hospitalizacje dorosłych z powodu cukrzycy odbywają się głównie na oddziale chorób wewnętrznych oraz diabetologicznym (łącznie ok. 77%). Natomiast jeżeli chodzi o zakresy leczenia jest rozliczane głównie w ramach chorób wewnętrznych oraz diabetologia (ok. 84%). W przypadku dzieci dominującymi są oddział/zakres diabetologii dziecięcej lub oddział/zakres endokrynologii dziecięcej - istnieją tutaj istotne różnice pomiędzy województwami. Pacjenci dorośli hospitalizowani są w trybie nagłym (67%), w przeciwieństwie do dzieci, które głównie hospitalizowane są w trybie planowym (ok. 66%). Przeciętna długość pobytu z powodu hospitalizacji cukrzycy wynosiła w Polsce 7,8 dnia w przypadku dorosłych, 4,6 dnia w przypadku dzieci. Przeciętny wiek hospitalizowanego pacjenta dorosłego to 62,7 lat, zaś zgodnie z wartościami współczynnika Charlson średni udział pacjentów z współczynnikiem wyższym niż 0 wynosi 40%. Z danych wynika, że cukrzyca jest chorobą, która towarzyszy wielu innym rozpoznaniom. W Polsce, najczęściej cukrzycę wykazano jako rozpoznanie współistniejące w hospitalizacjach z rozpoznaniem (wg klasyfikacji ICD-10) E66 - Otyłość (24% hospitalizacji), E78 - Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie (18% hospitalizacji).²¹

¹ Wskaźnik zapadalności rejestrowanej - liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie publicznej służby zdrowia. W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana będzie obliczana dla roku 2014, na podstawie danych NFZ z lat 2009-2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku, gdy reguły zdefiniowane przez ekspertów dotyczą większej liczby wystąpień pacjenta w systemie niż jedna). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie będzie uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

² Wskaźnik chorobowości rejestrowanej oszacowano na dzień 31.12.2014 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014 r.

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna

Liczba porad w poradniach diabetologicznych dla dorosłych jak i w poradniach diabetologicznych dla dzieci na 100 tys. ludności w Polsce w 2014 r. była zróżnicowana wśród województw. W przypadku dorosłych najwyższa wartość tego wskaźnika występowała w województwie podlaskim (8,59 tys.), a najniższa w województwie lubuskim (4,06 tys.). W przypadku dzieci najwyższa wartość wskaźnika występowała w województwie świętokrzyskim (1,38 tys.), natomiast w województwie opolskim nie było żadnej poradni, która sprawozdałaby świadczenia do NFZ. W obu typach poradni dominowały świadczenia W11 - świadczenia specjalistyczne 1-typu. Równocześnie należy stwierdzić, że świadczenia były głównie udzielane pacjentom, którzy pojawili się 3 i więcej razy w roku - odsetek tego typu porad wyniósł w 73,46% dla dorosłych, 84,91% dla dzieci (wartości średnie dla Polski). Prawdopodobnie część z tych świadczeń mogłaby być udzielona w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. W celu oszacowania liczby takich porad zasadne byłoby w kolejnym kroku przeprowadzenie analizy polegającej na wyodrębnieniu pacjentów leczonych insuliną. Porównując liczbę porad sprawozdanych w ramach statystyki publicznej (formularz ZD-3 zawierający informację o łącznej liczbie porad w poradniach diabetologicznych i diabetologicznych dla dzieci) z danymi znajdującymi się w bazie NFZ należy stwierdzić, że w Polsce 5,8% świadczeń było finansowanych ze środków prywatnych (wartości te różnią się między województwami). Jednakże, ze względu na jakość danych w sprawozdaniach ZD-3, należy tę wartość traktować jako minimalną.²¹

Koszty społeczne cukrzycy

Wraz ze wzrostem ilości zachorowań (i rozwojem powikłań u pacjentów już dotkniętych tym schorzeniem) rosną także koszty związane z leczeniem i rehabilitacją, co w sposób bezpośredni przekłada się na obciążenie budżetów państw. Realne koszty cukrzycy dla gospodarki są znacznie wyższe od danych prezentowanych przez oficjalne źródła. Fakt ten wynika z pośrednich kosztów choroby, do których zaliczamy między innymi utraconą produktywność, renty, a także koszty leczenia powikłań choroby. Według danych Światowej Federacji Cukrzycy wydatki związane z leczeniem cukrzycy na świecie stanowiły w 2012 roku aż 11 procent finansowania opieki zdrowotnej i wyniosły 471 mld dolarów. Prognozuje się, że do roku 2030 profilaktyka oraz leczenie cukrzycy i jej powikłań sięgnie około 600 mld dolarów. W Polsce w roku 2012 Narodowy Fundusz Zdrowia na leczenie cukrzycy wydał ponad 5,6 mld złotych.²² Ponad połowę tej kwoty (2,9 mld zł) stanowił koszt leczenia powikłań cukrzycy. Dalsze jej składowe to stanowiące prawie jedną trzecią - koszty utraconej produktywności (1,6 mld zł), a także właściwe koszty leczenia cukrzycy, stanowiące 1,5 mld złotych. Dodatkowe obciążenie budżetu państwa stanowią koszty pośrednie, które nie są związane z samym leczeniem, ale na przykład z wydatkami przeznaczanymi na zwolnienia lekarskie i koszty utraconej produktywności.²³

Jak wskazuje Najwyższa Izba Kontroli „koszty leczenia powikłań cukrzycy są znacznie wyższe niż samej choroby - w leczeniu szpitalnym ponad trzykrotnie”.²⁴

Zgodnie z publikacją Kawalec 2004 koszty leczenia powikłań makro i mikroangiopatycznych cukrzycy poniesione przez płatnika publicznego (kasy chorych) w 2002 roku wyniosły 435,2 mln PLN w tym:

- koszty hospitalizacji z powodu powikłań makroangiopatycznych - 90,5 mln PLN,
- koszt hospitalizacji z powodu powikłań mikroangiopatycznych - 163,9 mln PLN,
- koszty leczenia ambulatoryjnego - 180,8 mln PLN.²⁵

Z kolei w 2016 r. koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2, oszacowane w raporcie NIK na podstawie danych NFZ, wyniosły 395,2 mln PLN (tj. ponad 3-krotnie większe od kosztów leczenia cukrzycy, które oszacowano na 122,4 mln PLN).²⁶ Ponadto zgodnie z raportem NIK największy udział w strukturze kosztów leczenia powikłań cukrzycy w ramach hospitalizacji w 2016 r. miały: choroby serca (86%), udary (11%) i zespół stopy cukrzycowej (2%).²⁶

Raport NFZ z 2019 r.

Zgodnie z raportem dotyczącym cukrzycy, opublikowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2019r.²⁰, cukrzyca stanowi coraz większy problem społeczny i zdrowotny. W Polsce problem cukrzycy dotyczy 9% populacji, a koszt leczenia cukrzycy, w tym świadczeń, wyrobów medycznych i leków w 2018 r. wyniósł 1,9 mld (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.), z czego połowę stanowiły koszty leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, 25% - paski do oznaczania glukozy we krwi, 21% - udzielone świadczenia inne niż pompy insulinowe, a pozostałą część pompy insulinowe i systemy ciągłego monitorowania glikemii.

Recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi zrealizowało w 2018 r. 2,85 mln osób. Wartość refundacji wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł w porównaniu do 2013 r.), a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.).²⁰

Koszt terapii z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej poniesiony przez NFZ w 2018 r. wyniósł 77,9 mln zł i wzrósł o 51% w odniesieniu do 2013 roku. Dopłaty chorych w 2018 r. wyniosły 5,1 mln zł a w 2014 r. wynosiły 1,9 mln zł.²⁰

Od 2018 r. refundowane są również urządzenia do ciągłego monitorowania glikemii. Kwota refundacji tych urządzeń poniesiona przez NFZ w okresie marzec 2018-kwiecień 2019 wyniosła 16 mln zł, a dopłaty pacjenta 7,2 mln zł (3,1 tys. pacjentów).²⁰

Wartość refundacji udzielonych świadczeń wyniosła w 2018 r. 376,4 mln zł, wzrost o 2,2% w porównaniu do 2013 r. Natomiast średni koszt refundacji na pacjenta wyniósł 427 zł w 2018 r.²⁰ Zestawienie danych dotyczących liczby pacjentów oraz kosztów refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w latach 2013-2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych NFZ).²⁰

Rok	Łącznie			Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Lecznictwo szpitalne	
	Liczba pacjentów	Koszt	Koszt na pacjenta*	Liczba pacjentów	Koszt	Liczba pacjentów	Koszt
2013	1 717,5	368,3	474,6	754,2	94,9	85,6	238,1

Rok	Łącznie			Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Lecznictwo szpitalne	
2014	1 762,4	344,1	426,8	787,5	98,1	78,8	210,6
2015	1 769,1	354,0	421,4	823,0	102,5	78,0	215,0
2016	1 790,8	355,5	411,5	849,4	102,7	75,3	217,2
2017	1 784,8	355,8	407,2	861,7	103,7	71,7	215,8
2018	1 774,4	376,4	426,6	864,4	109,8	71,0	230,3

*średnia wartość refundacji świadczeń w przeliczeniu na dorosłego pacjenta (w zł)

Dane *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME)

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*). Przyjmuje się, że jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako suma lat życia utraconych z powodu przedwczesnej śmiertelności w populacji (YLL, ang. *Years of Life Lost*) oraz lat życia utraconych z powodu niepełnosprawności dla osób żyjących z daną chorobą lub jej konsekwencjami (YLD, ang. *Years Lost due to Disability*).²⁷

Wg danych *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME)²⁸ dotyczących globalnych obciążeń chorobami cukrzyca przyczyniła się w 2019 r. w Polsce do utraty 490 798,32 lat życia w zdrowiu, co stanowi 3,87% wszystkich DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce. Wzrost DALY w latach 1990-2019 wyniósł 1,56%. Dane IHME przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Obciążenie cukrzycą w Polsce w 2019 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób).²⁸

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

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Zgodnie z wytycznymi **Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r.**²⁹, celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. U osób starszych, w sytuacji współistnienia schorzeń towarzyszących i o ile prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, kryteria wyrównania należy złagodzić do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. Przy określaniu celu i dokonywaniu wyboru strategii terapeutycznej należy uwzględnić następujące elementy²⁹:

- postawa pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (w tym również osób z jego otoczenia),
- stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualne konsekwencje (poważniejsze u osób w starszym wieku, z uszkodzonym układem krążenia i/lub nerwowym),
- czas trwania cukrzycy,

- oczekiwana długość życia,
- występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy oraz istotnych chorób towarzyszących,
- stopień edukacji pacjenta,
- relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

W niektórych sytuacjach (np. u osób starszych, przy obecności zaawansowanych powikłań) wyznaczone cele leczenia należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku (od 2 do 6) miesięcy.²⁹

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku, a w niektórych przypadkach wszystkich, z wymienionych poniżej metod równocześnie. Należą do nich: ⁴

- edukacja terapeutyczna - jej istotnym celem jest dążenie do tego, by chory uzyskał umiejętności pozwalające na radzenie sobie z chorobą oraz nauczył się zachowań, które usprawnią współpracę w leczeniu zespołowym i przyczynią się do ściślejszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych;
- leczenie dietetyczne - obok zasad stosowania i składu współczesnej diety „cukrzycowej” tożsamej z regułami zdrowego żywienia, chorzy na cukrzycę powinni dodatkowo kontrolować ilość spożywanych węglowodanów we wszystkich posiłkach i unikać spożywania węglowodanów prostych;
- wysiłek fizyczny - regulamy, dostosowany do możliwości chorego, podejmowany przynajmniej co 2-3 dni, a najlepiej codziennie; ,
- leczenie farmakologiczne:
 - lekami nieinsulinowymi,
 - insuliną;
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej;
- leczenie powikłań cukrzycy.

Postępowanie niefarmakologiczne ma takie samo znaczenie jak farmakoterapia i jest niezbędne w każdym typie cukrzycy. Polega na wdrażaniu prozdrowotnego stylu życia (określanego również jako terapeutyczny styl życia), obejmującego urozmaiconą dietę, regularne podejmowanie aktywności fizycznej, unikanie picia alkoholu, niepalenie papierosów, a także dbanie o optymalny czas snu i unikanie stresu.⁴

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy agonści receptora **GLP-1 (do których należy semaglutyd)** umiejscowieni są w drugim z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 w ramach terapii skojarzonej z lekami doustnymi (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią.²⁹

Szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiono w rozdz. 2.1.7.1. Zalecenia i wytyczne innych towarzystw diabetologicznych w odniesieniu do leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 zestawiono w kolejnych rozdziałach. W rozdz. 2.1.7.11 znajduje się podsumowanie przedstawionych wytycznych w odniesieniu do umiejscowienia w nich semaglutylu, natomiast w rozdz. 3.2.4 zebrano rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania semaglutylu w cukrzycy.

2.1.6.1 Leczenie farmakologiczne - nieinsulinowe

Leki nieinsulinowe to w większości (poza analogami GLP-1) doustne leki przeciwcukrzycowe, które odgrywają - obok metod niefarmakologicznych - podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2. Dzieli się je na 2 grupy o odmiennym wpływie na gospodarkę węglowodanową:⁴

- 1) zwiększające wydzielanie insuliny:
 - a) działające na komórki B trzustki - pochodne sulfonilomocznika (pobudzające wydzielanie insuliny z komórek B wysp trzustkowych),
 - b) działające na układ inkretynowy:
 - inhibitory peptydazy dipeptydowej IV (DPP-4), tzw. gliptyny - silne, wybiórcze inhibitory DPP-4, które hamują inaktywację GLP-1, zwiększając wrażliwość komórek B na glukozę i zależne od glukozy wydzielanie insuliny;
 - analogi GLP-1 (agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1) - liraglutyd, eksenatyd, liksyzenatyd, dulaglutyd i **semaglutyd**; aktywują receptor GLP-1 co zwiększa zależne od glukozy wydzielanie insuliny, hamują wydzielanie glukagonu, opóźniają opróżnianie żołądka, zmniejszają łaknienie i sprzyjają redukcji masy ciała;
- 2) o działaniu obwodowym:
 - a) zmniejszające insulinooporność:
 - pochodne biguanidu (metformina) - działanie antyhiperglikemiczne: hamowanie wątrobowej produkcji glukozy, nasilenie beztlenowej przemiany glukozy, pobudzanie obwodowego działania insuliny, hamowanie jelitowego wchłaniania glukozy;
 - pochodne tiazolidynodionu (pioglitazon) - wybiórczy agonista receptora jądrowego PPAR- γ ; aktywacja receptora PPAR- γ prowadzi do transkrypcji genów biorących udział w procesach wytwarzania, transportu i wykorzystania glukozy oraz metabolizmu kwasów tłuszczowych;
 - b) nasilające glukozurię - inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), tzw. flozyny - dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, ertugliflozyna, sotagliflozyna; ograniczenie wchłaniania zwrotnego glukozy w cewie bliższej nefronu i wydalanie jej nadmiaru z moczem, poprzez bardzo silne i wybiórcze hamowanie kotransportera typu 2 glukozy zależnego od jonów sodowych, który jest odpowiedzialny za reabsorpcję glukozy z moczu pierwotnego;
 - c) spowalniające trawienie węglowodanów - inhibitory α -glukozydazy (akarboza) - akarboza łączy się z miejscem aktywnym enzymu i przejściowo prawie całkowicie go blokuje, co powoduje zahamowanie i spowolnienie końcowego enzymatycznego etapu trawienia polisacharydów, oligosacharydów i niektórych disacharydów, czego efektem jest zmniejszenie poposiłkowej glikemii i insulinemii, przyczynia się również do zmniejszenia syntezy triglicerydów.

Nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki z różnych grup albo niektóre z nich z insuliną.⁴

Obecnie nadal pierwszym zalecanym lekiem doustnym, którego stosowanie rozpoczyna się w momencie rozpoznania choroby, jest metformina. W razie przeciwwskazań do jej stosowania albo nietolerancji można rozpocząć terapię cukrzycy typu 2 pochodną sulfonilomocznika, gliptyną, flozyną lub pioglitazonem.⁴

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków.⁴

2.1.6.2 Leczenie farmakologiczne - skojarzone

Gdy leczenie cukrzycy typu 2 za pomocą zmiany stylu życia i jednego leku doustnego staje się nieskuteczne, zaleca się stosowanie 2 lub niekiedy 3 leków doustnych lub leków doustnych w połączeniu z analogiem GLP-1 lub z insuliną. Podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania - stosowanie leków z tej samej grupy terapeutycznej lub o tym samym działaniu jest błędem (m.in. przeciwwskazane jest łączenie analogów GLP-1 z inhibitorami DPP-4).⁴

Jeśli glikemia nie jest dobrze wyrównana pomimo stosowania 2 leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika albo leku inkretynowego, albo inhibitora SGLT-2, albo pioglitazonu), można dołączyć trzeci lek z innej grupy.⁴

Insulinoterapię rozpoczyna się wówczas, gdy leczenie skojarzone samymi lekami doustnymi lub lekami doustnymi i analogiem GLP-1 jest nieskuteczne; można ją rozważyć nawet wówczas, gdy stosowanie samej metforminy jest niewystarczające. Korzystne w leczeniu cukrzycy typu 2 jest skojarzenie leków doustnych z insuliną. Leczenie to stanowi pomost między leczeniem doustnym a insulinoterapią, umożliwiając choremu zapoznanie się z zasadami stosowania insuliny i odbycie odpowiedniego szkolenia. Jedynie w leczeniu skojarzonym można wstrzykiwać insulinę 1 x dz. Następnie, jeśli nie osiąga się określonych dla danego pacjenta celów leczenia, stosuje się insulinę w ≥ 2 dawkach dziennie w skojarzeniu z metforminą, jeśli nie jest ona przeciwwskazana.⁴

W sytuacji bardzo dużej hiperglikemii u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, można rozpoczynać leczenie insuliną, a po wyrównaniu glikemii i stanu metabolicznego chorego przejść na leczenie doustne.⁴

2.1.6.3 Leczenie farmakologiczne - insulinoterapia

Wskazania do insulinoterapii:

- 1) cukrzyca typu 1
 - a) u dzieci i młodzieży
 - b) u dorosłych
 - c) cukrzyca LADA od chwili rozpoznania
- 2) cukrzyca typu 2

- a) nieskuteczność leczenia ($HbA1c > 7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej)
- b) przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie)
- c) leczenie czasowe:
 - świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią ($> 16,7$ mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi,
 - opanowanie glukotoksyczności,
 - ostry zespół wieńcowy; zabieg przezskórnej angioplastyki,
 - udar mózgu,
 - ostre stany zapalne, urazy i inne stany naglące,
 - kortykoterapia,
 - zabieg operacyjny
- 3) cukrzyca związana z mukowiscydozą,
- 4) cukrzyca podczas ciąży,
- 5) uzasadnione życzenie chorego. ⁴

Rodzaje insuliny

Insuliny ludzkie i ich analogi są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia oraz pory posiłków u poszczególnych chorych.⁴

Najszybciej i najkrócej działają szybko działające **analogi insuliny ludzkiej**. Szybko działające analogi insuliny wstrzykuje się najczęściej przed rozpoczęciem spożywania posiłku, natomiast krótko działające insuliny ludzkie - do 30 min wcześniej. Analogi insuliny długo działające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, gdyż ich stężenie we krwi jest równomierne, co znacznie ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii.⁴

Mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe) są często stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2, zwłaszcza u osób starszych i mniej sprawnych u których spełnienie kryteriów wyrównania nie jest bezwzględnie konieczne. Wyróżnia się:

- 1) mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu (co powoduje wydłużenie czasu jego działania);
- 2) mieszaniny krótko działających insuliny ludzkiej z ludzką insuliną izofanową (NPH, *neutral protamin Hagedorn*) o pośrednim czasie działania;
- 3) mieszaniny analogu szybko działającego i długo lub ultradługo działającego analogu np. aspart plus degludec.⁴

Tab. 11. Insuliny ludzkie i ich analogi.⁴

Rodzaje insuliny i preparaty		Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
analogi insuliny szybko działające	aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	fast aspart	10 min	1-2 h	3-4 h
	glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	lispro	15 min	40-60 min	3-5 h

Rodzaje insuliny i preparaty		Działanie		
insuliny krótko działające	neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
insuliny średnio długo działające	izoфанowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
analogi insuliny długo działające	detemir	1,5-2 h	3(4) -14 h	≤24 h
	glargina	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h
	degludec	bd	bezszczytowa	48-72 h

bd - brak danych

Tab. 12. Mieszanki insulinowe.⁴

Rodzaje insuliny wchodzących w skład mieszanki	Zawartość insuliny szybko lub krótko działającej
insulina aspart z zawiesiną protaminową insuliny aspart (analog insuliny) insulina aspart z insuliną degludec	30%, 50% 30%
insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro (analog insuliny)	25%, 50%
insulina dwufazowa, ludzka	10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%

Modele i sposoby insulinoterapii

- 1) Insulinoterapia prosta - skojarzone leczenie lekami doustnymi (najczęściej metforminą) i insuliną podstawową, tzw. bazową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem) podawaną 1xdz., które stosuje się zwykle tylko przejściowo;
- 2) insulinoterapia złożona:
 - stosowanie mieszanek insulinowych pozostaje podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2;
 - intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby polega na tym, że podstawowe stężenie insuliny uzyskuje się, wstrzykując 1x dz. insulinę o przedłużonym działaniu lub analog długo działający. Jeżeli stosuje się insuliny krótko działające, wystarcza 1 wstrzyknięcie insuliny NPH wieczorem, natomiast stosowanie w porze posiłków szybko działających analogów wiąże się często z koniecznością 2 wstrzyknięć insuliny NPH lub stosowania długo działającego analogu;
- 3) intensywna insulinoterapia czynnościowa - zalecany sposób leczenia cukrzycy typu 1;
- 4) osobiste pompy insulinowe, podające szybko działający analog insuliny w ciągłym wlewie podskórnym.⁴

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2021),
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA 2021),
- *American Association of Clinical Endocrinologists* i *American College of Endocrinology* (AACE i ACE 2020),
- NICE 2015 oraz aktualizacja 2020,
- *European Society of Cardiology* i *European Association for the Study of Diabetes* (ESC i EASD 2019),
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2018 oraz aktualizacja 2019),
- Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (CDA 2020),
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF 2017),
- Amerykańskie Kolegium Lekarzy (ACP 2017),
- Szkoła Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017).

2.1.7.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2021)

Zalecenia kliniczne PTD z 2021 r.²⁹, dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego oraz terapię farmakologiczną. Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe - obejmuje obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwplatekcyjne itd.

Wytyczne PTD kładą nacisk na konieczność uwzględnienia w farmakoterapii cukrzycy dwóch mechanizmów patogenetycznych choroby tj. insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny.

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

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

Etap I - monoterapia:

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą;
- aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;
- w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty GLP-1) lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF);
- skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.

W uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub obecność wielu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, terapia skojarzona powinna być rozważona u chorych z nowo zdiagnozowaną cukrzycą. W takich przypadkach metforminę należy łączyć z lekami zmniejszającymi ryzyko progresji powyższych warunków - inhibitorami SGLT-2 lub agonistami receptora GLP-1. Rozpoczęcie leczenia skojarzonego w nowo zdiagnozowanej cukrzycy należy również brać pod uwagę w przypadku ciężkiej hiperglikemii.

Etap II - terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1:

- etap 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-γ.
- etap 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agonisci receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-γ.

Wybór leku na tym poziomie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta.

U pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub wieloma czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten wykazano

w przypadku niektórych leków z grupy inhibitorów SGLT2 i z grupy **agonistów receptora GLP-1**.

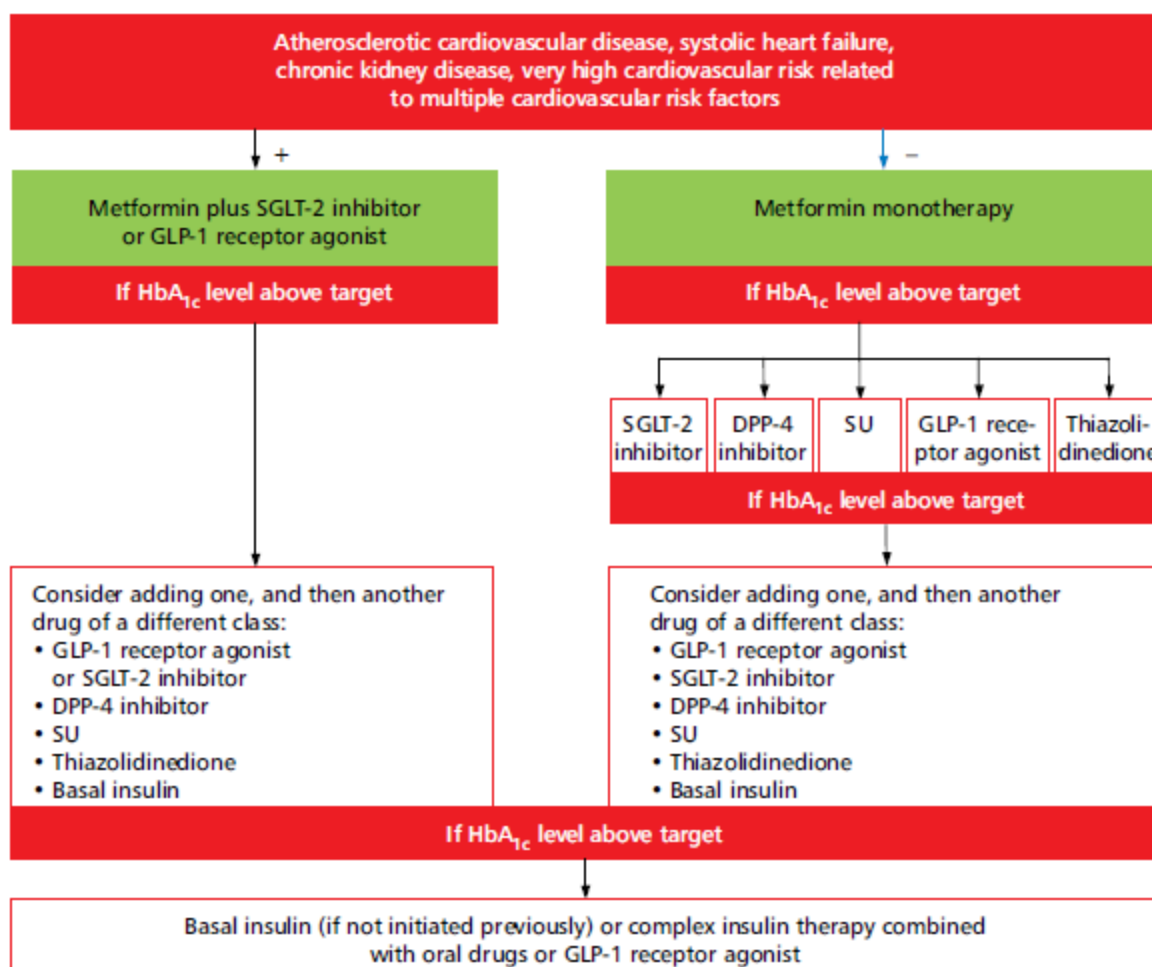
U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca, należy preferować inhibitory SGLT-2, a w następnej kolejności **agonistów receptora GLP-1**, w przypadku kiedy inhibitory SGLT-2 są przeciwwskazane.

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

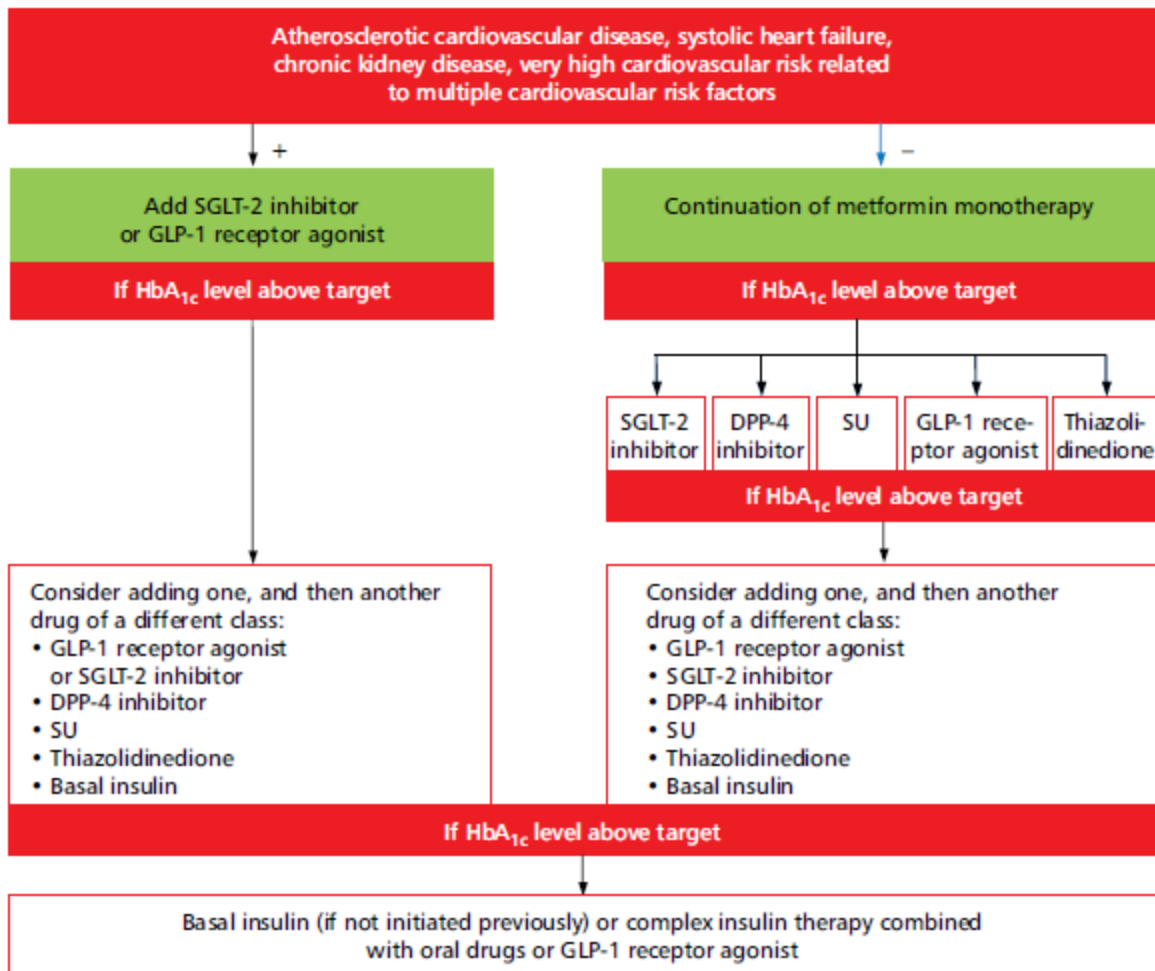
Etap III: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (długodziałający i ultradługodziałający analog insuliny) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub **agonisty receptora GLP-1**, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Etap IV: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretynów, pioglitazonu, inhibitorów SGLT-2) lub **agonisty receptora GLP-1**, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

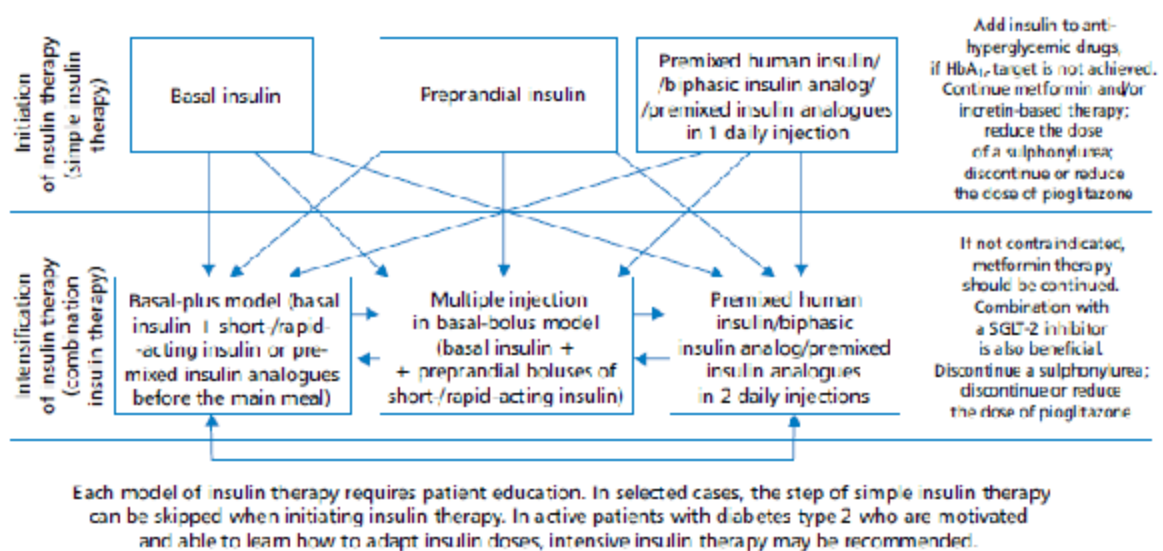
Rys. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii u chorych z wcześniej nieleczoną cukrzycą typu 2.



Rys. 3. Praktyczny algorytm farmakoterapii u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej metforminą.



Rys. 4. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii.



2.1.7.2 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2021)

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association, ADA*) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2 z 2021 roku ³⁰ przedstawiono poniżej:

- Metformina (o ile jest tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania) zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2 (siła zaleceń A).
- Terapia metforminą powinna być kontynuowana tak długo jak jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana. Inne leki, w tym insulina, powinny być dołączone do metforminy (siła zalecenia A).
- Wczesne rozpoczęcie terapii skojarzonej można rozważyć u niektórych chorych na początku leczenia w celu wydłużenia czasu do niepowodzenia leczenia (siła zalecenia A).
- Wczesne rozpoczęcie leczenia insuliną należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata wagi), jeśli występują objawy hiperglikemii lub jeśli poziom A1c (>10%) lub poziomy glukozy we krwi (≥ 300 mg/dl) są bardzo wysokie (siła zalecenia E).
- Wybór sposobu leczenia (stosowanych leków) powinien być ustalony indywidualnie, przy uwzględnieniu współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, skuteczności, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wpływu na masę ciała, kosztów, ryzyka efektów ubocznych i preferencji pacjenta (siła zaleceń E).
- U pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, stwierdzoną chorobą nerek lub niewydolnością serca, zaleca jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub **agonistów receptora GLP-1**, z potwierdzonym pozytywnym wpływem w przypadku występowania chorób sercowo-naczyniowych, jako część schematu obniżania poziomu glukozy niezależnie od A1c i biorąc pod uwagę czynniki specyficzne dla pacjenta (siła zalecenia A).
- U chorych z cukrzycą typu 2, zalecane jest stosowanie **agonistów receptora GLP-1**, a nie insuliny, jeśli jest to możliwe (siła zalecenia A).
- Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów leczenia (siła zalecenia B).
- Schematy leczenia powinny być poddawane regularnej ocenie (co 3-6 miesięcy) i być dostosowywane w razie potrzeby, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zalecenia E).

2.1.7.3 Wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists* i *American College of Endocrinology* (AACE i ACE 2020)

Poniżej przedstawiono wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) i *American College of Endocrinology* (ACE) z 2020 r. dotyczące postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2.³¹

Wybór terapii w leczeniu cukrzycy powinien zostać dokonany indywidualnie na podstawie charakterystyki pacjenta i leku. Cechy leku wpływające na jego wybór obejmują: początkowy poziom HbA_{1c}, czas trwania cukrzycy typu 2, obecność otyłości lub nadwagi. Inne czynniki to: efektywność antyhiperglikemiczna, mechanizm działania, ryzyko indukowania hipoglikemii, ryzyko wzrostu masy ciała i inne działania niepożądane, tolerancja na lek, łatwość użycia, koszty, bezpieczeństwo i redukcja ryzyka sercowego, ryzyka związanego z niewydolnością nerek i chorobami wątroby.³¹

Wybór terapii zależy również od indywidualnego stanu serca, naczyń mózgowych i nerek pacjenta. Terapia skojarzona powinna uwzględniać leki o uzupełniających się mechanizmach działania.³¹

U chorych z cukrzycą typu 2, osiągnięcie docelowego poziomu glukozy i HbA_{1c} wymaga precyzyjnego podejścia równoważącemu wiek, choroby współistniejące, ryzyko hipoglikemii i wiele innych czynników.³¹

Postępowanie w cukrzycy typu 2³¹:

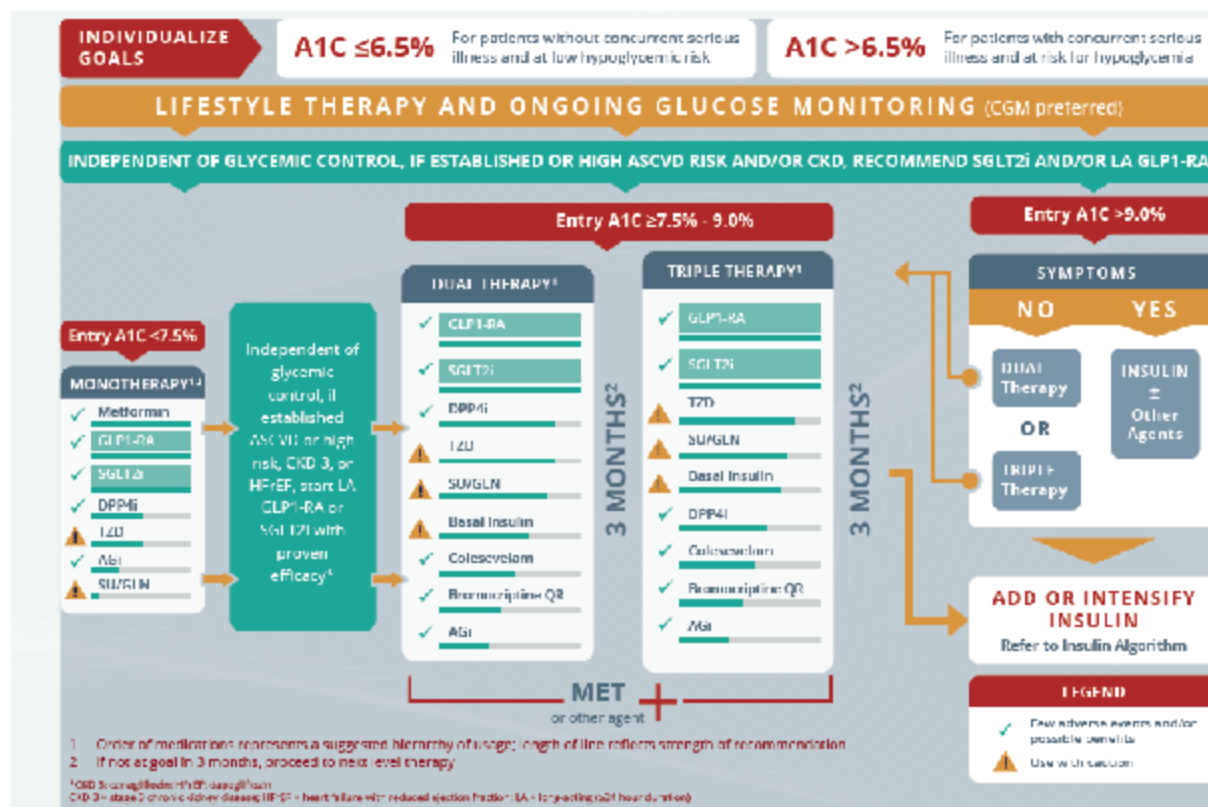
- etap I (chorzy z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i łagodną hiperglikemią, HbA_{1c} <7,5%): zmiana stylu życia + leki przeciwhiperglikemiczne w monoterapii (preferowana terapia metforminą). **Agoniści receptora GLP-1** i inhibitory SGLT-2 z dowiedzionym korzystnym wpływem na miażdżycową chorobę układu sercowo-naczyniowego i/lub przewlekłą niewydolnością nerek stanowią terapie preferowane u pacjentów, u których współwystępują te schorzenia. Innymi alternatywnymi do metforminy lekami są: inhibitory DPP-4, tiazolidynodion. Inhibitory α -glukozydazy, pochodne sulfonilomocznika i glinidy mogą być stosowane jako monoterapia u wybranych pacjentów. U pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu glikemii po terapii metforminą, należy kontynuować terapię w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z insuliną.
- etap II (HbA_{1c} \geq 7,5%-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): zmiana stylu życia + metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: **agonista GLP-1**, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynodion, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność). Dostępna jest również terapia skojarzona **GLP-1** z insuliną bazową. Chorzy, którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych leków przeciwhiperglikemicznych powinni rozpocząć terapię od metforminy, innego leku i zmiany stylu życia. U chorych z nietolerancją metforminy należy rozważyć podanie dwóch leków z innych klas o uzupełniającym mechanizmie działania.

- etap III (HbA_{1c} ≥7,5% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej): zmiana stylu życia + metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + **jeden z leków wymienionych powyżej**;
- etap IV (HbA_{1c} >9,0%; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej): należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku chorych objawowych (wielomocz, polidypsja, polifagia) największą korzyść przyniesie dodanie insuliny. Natomiast w przypadku chorych bez znacznych objawów można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych;

Jeśli wyjściowy poziom HbA_{1c} > 8,0% i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa. Niemniej podanie **agonisty receptora GLP-1** jako trzeciego leku może być skuteczne.³¹

Gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazalnej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.³¹

Rys. 5. Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ADA z 2020 r.³¹



2.1.7.4 Wytyczne NICE 2020

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku zaktualizowane w 2020 r., uzupełnienie o aktualne ścieżki terapeutyczne wg NICE.^{32,33,34}

Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 wg NICE 2020:

- w przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia (HbA1c 6,5%) leczenie metforminą:
 - jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznikiem;
 - pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznika, SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych);
 - jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana a stosowane leczenie początkowe nie przynosi efektu, należy rozważyć terapię podwójną za pomocą: inhibitora DPP-4 i pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych), inhibitora DPP-4 i sulfonilomocznika lub pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznika;
 - druga intensyfikacja (tj. terapia potrójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) rozważyć:
 - terapię potrójną: metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilomocznik albo metformina, pioglitazon (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznika,
 - terapię insuliną;
 - jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna (metformina i 2 inne leki doustne), nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonilomocznikiem i **GLP-1** u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² i określonymi problemami medycznymi i psychologicznymi związanymi z otyłością oraz chorych z BMI < 35 kg/m², dla których insulinoterapia powodowałaby znaczące implikacje w pracy zawodowej lub utrata masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością;
 - kontynuacja terapii **agonistami GLP-1** jedynie, jeżeli chory z cukrzycą typu 2 wykazują korzystną odpowiedź metaboliczną (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] HbA1c i zmniejszenie masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy);
 - u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana, a podwójna terapia 2 lekami doustnymi nie zapewnia kontroli glikemii poniżej ustalonego progu, należy rozważyć zastosowanie insuliny;
 - u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 należy stosować leki z grupy **agonistów receptora GLP-1** jedynie w skojarzeniu z insuliną (opieka specjalistyczna, ciągłe wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu);
 - leczenie skojarzone z SGLT-2 może być właściwe tylko dla części chorych z cukrzycą typu 2;
 - insulinoterapia:
-

- o w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub braku tolerancji);
- o insulinoterapię można rozpocząć od:
 - insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby,
 - alternatywnie od insuliny NPH i insuliny krótko działającej (przy HbA1c $\geq 9,0\%$) podawanych oddzielnie lub jako wstępnie zmieszane preparaty (dwufazowe) insuliny ludzkiej,
 - alternatywnie z wykorzystaniem długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli:
 - chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny - wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę,
 - tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii,
 - chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru,
- o zalecane jest rozważenie stosowania wstępnie zmieszanych preparatów zawierających szybko działające analogi insuliny raczej niż wstępnie zmieszanych preparatów zawierających preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej, jeżeli:
 - chory preferuje zastrzyki bezpośrednio przed posiłkiem,
 - hipoglikemia jest problemem,
 - poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach,
- o zalecane jest rozważenie zmiany insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób:
 - które nie osiągnęły docelowej wartości HbA1c ze względu na znaczącą hipoglikemię,
 - które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA1c,
 - które nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długo działającymi analogami insuliny,
 - które wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długo działającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków.

2.1.7.5 Wytyczne *European Society of Cardiology* i *European Association for the Study of Diabetes* (ESC i EASD 2019)

Poniżej przedstawiono rekomendacje *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) na temat leczenia cukrzycy z 2019 r.³⁵

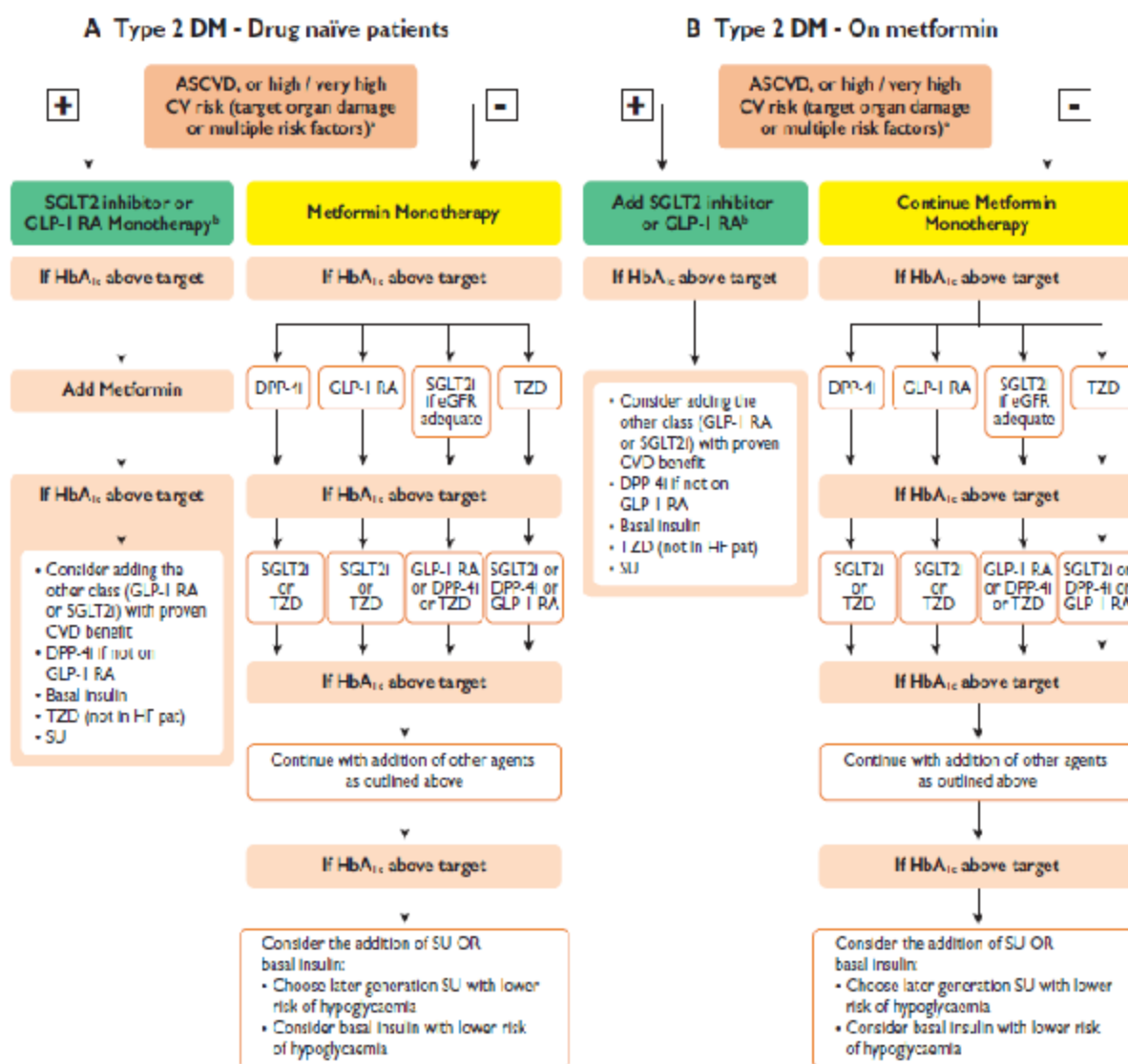
Zalecenia dotyczące leczenia obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą:

- inhibitory SGLT2:
 - Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna zalecane są u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia, lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia I, poziom dowodów A);
 - Empagliflozyna zalecana jest u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia (ang. *cardiovascular disease*, CVD) w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B);
- **agoniści receptora GLP-1:**
 - Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd zalecane są u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia, lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia I, poziom dowodów A);
 - Liraglutyd zalecany jest u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B);
- biguanidy:
 - Metforminę należy rozważyć u pacjentów z nadwagą w cukrzycy typu 2 bez chorób układu krążenia i ze średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
- insulina:
 - U chorych z ostrym zespołem wieńcowym ze znaczącą hiperglikemią (>10 mmol / L lub > 180 mg / dL) należy rozważyć kontrolę glikemii opartą na insulinie, a cel dostosować do chorób współistniejących (klasa zalecenia II a, poziom dowodów C);
- tiazolidynodiony:
 - Tiazolidynodiony nie są zalecane u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A);
- inhibitory DPP4:
 - Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem niewydolności serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).

Zalecenia dotyczące leczenia chorych z cukrzycą w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności serca:

- Inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna) są zalecane w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z cukrzycą (klasa zalecenia I, poziom dowodów A).
- Metforminę należy rozważyć w leczeniu cukrzycy u pacjentów z niewydolnością serca, jeśli szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) jest stabilny i > 30 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
- **Agoniści receptora GLP-1** (liksyzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd i dulaglutyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów A).
- Inhibitory DPP4 - sitagliptyna i linagliptyna - mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B).
- Insulinę można rozważyć u chorych z zaawansowaną skurczową niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) (klasa zalecenia II b, poziom dowodów C).
- Tiazolidynodiony (pioglitazon i rozyglitazon) są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca u chorych z cukrzycą i nie są zalecane w leczeniu cukrzycy u chorych z wysokim ryzykiem niewydolności serca (lub z wcześniejszą niewydolnością serca) (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).
- Inhibitor DPP4 - saksagliptyna - wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca i nie jest zalecany w leczeniu cukrzycy u chorych z wysokim ryzykiem niewydolności serca (lub z wcześniejszą niewydolnością serca) (klasa zalecenia III, poziom dowodów B).

Rys. 6. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2.³⁵



2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2019)

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD) dotyczące farmakoterapii w cukrzycy typu 2 z 2018 r. oraz ich aktualizację z 2019 r.^{36,37}

Rekomendacje ogólne³⁶

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

- Preferowane jest stopniowe dodawanie leków zmniejszających stężenie glukozy do terapii początkowej (tj. metformina).
- Wybór leków dodawanych do metforminy zależy od preferencji pacjenta i cech klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub innych chorób współistniejących: niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek, ryzyka specyficznych działań niepożądanych leków, w szczególności hipoglikemii i przyrostu masy ciała, ale również bezpieczeństwo, tolerancję i koszty.
- Intensyfikacja leczenia poza terapią podwójną w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga rozważenia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, jak również obciążenia związanego z leczeniem i kosztami.
- U pacjentów, którzy potrzebują większego obniżenia stężenia glukozy za pomocą przyjmowanego we wstrzyknięciach leku, lepszym wyborem są **analogi receptora GLP-1** niż insulina. Stosowanie insuliny zaleca się u pacjentów z ekstremalną i objawową hiperglikemią.
- U pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać docelowych wartości glikemii podczas terapii insuliną bazową w połączeniu z lekami doustnymi, można zintensyfikować leczenie za pomocą **agonistów receptora GLP-1**, inhibitorów SGLT2 lub insuliny poposiłkowej.
- Przy wyborze leków obniżających stężenie glukozy należy wziąć pod uwagę dostęp, koszty leczenia i zakres ubezpieczenia.

Rekomendacje w oparciu o nowe dowody dla wyników sercowo-naczyniowych³⁶

- U pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2 i rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, zalecane są inhibitory SGLT2 i **analogi receptora GLP-1** o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej.
- U pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i współistniejącą niewydolnością serca, lub jeśli niewydolność serca jest istotną kwestią, zalecane są inhibitory SGLT2.
- U pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek (CKD), z lub bez choroby sercowo-naczyniowej (CVD), należy rozważyć stosowanie inhibitora SGLT2 zmniejszającego progresję CKD, a gdy jest on przeciwwskazany **analogu receptora GLP-1** zmniejszającego progresję CKD.

Zalecenia dla agonistów receptora GLP-1 (aktualizacja zaleceń z 2019 r.)³⁷

Zalecenia ogólne:

- W indywidualnych przypadkach osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2, decyzję o leczeniu **agonistą receptora GLP-1** lub inhibitorem SGLT2 w celu zmniejszenia poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiovascular events*), hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonów z powodów sercowo-naczyniowych lub progresji choroby układu

krążenia (sercowo-naczyniowego, CVD) należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA1c lub zindywidualizowanego celu HbA1c.

Zaleca się stosowanie **analogów receptora GLP-1** w następujących przypadkach:

- u chorych z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (chorzy z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, udarem niedokrwinnym, niestabilną dławicą piersiową ze zmianami w EKG, niedokrwieniem mięśnia sercowego podczas obrazowania lub testu wysiłkowego, lub rewaskularyzacją tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), u których MACE jest najpoważniejszym zagrożeniem, w związku z tym, iż poziom dowodów na korzyść MACE jest najwyższy dla agonistów receptora GLP-1;
- celem zmniejszenia MACE, można rozważyć stosowanie analogów receptora GLP-1 u chorych z cukrzycą typu 2 bez stwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej (CVD) ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych > 50% , przerostem lewej komory serca, eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub albuminurią.

2.1.7.7 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2020)

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA) z 2018 roku zaktualizowane w 2020 r. w zakresie farmakologicznego postępowania z glikemią w cukrzycy typu 2 u dorosłych.³⁸³⁹

U osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2:

- Podczas diagnozy należy zainicjować zmianę stylu życia (stopień rekomendacji B, poziom 2). Metformina może być stosowana w trakcie diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus).
- W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego w ciągu 3 miesięcy po zmianie stylu życia należy rozpocząć leczenie przeciwiglikemiczne w celu redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A). Terapia metforminą stanowi preferowane leczenie I linii z powodu niskiego ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A) oraz długoterminowego stosowania w praktyce klinicznej (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Jeżeli poziom HbA1c jest wyższy niż 1,5% powyżej wartości docelowej w momencie diagnozy, jako terapię I linii należy rozważyć leczenie skojarzone metforminą i drugim lekiem przeciwhiperглиkemicznym w celu zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- Osoby z dekompensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinny otrzymywać insulinę, w skojarzeniu z metforminą lub bez, do momentu uzyskania kontroli glikemii lub ustalenia typu cukrzycy (stopień rekomendacji D, konsensus).

Ponowna ocena i monitorowanie choroby

- Kontrolę glikemii oraz stanu układu krążenia i nerek należy wykonywać regularnie (przynajmniej raz w roku).
- W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków, zamiana i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperглиkemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, przy stosowanych lekach przeciwhiperглиkemicznych lub indywidualnych zmianach stanu klinicznego, inne klasy leków powinny być zastosowane (poprzez dodanie lub wymianę) w celu zmniejszenia wyników sercowo-nerkowych i/lub poprawy kontroli glikemii; lub wartości glikemii powinny zostać ocenione ponownie (stopień rekomendacji D, konsensus).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z dekompensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (stopień rekomendacji D, konsensus).

Dostosowanie leczenia u osób z cukrzycą typu 2

- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, leczenie powinno obejmować leki z grupy inhibitorów SGLT-2 i analogów receptora GLP-1 z potwierdzonymi korzyściami sercowo-naczyniowymi lub nerkowymi w celu redukcji ryzyka:
 - wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutylu i dulaglutylu, stopień rekomendacji A, poziom 2 dla semaglutylu podawanego podskórnym, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny);
 - hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);
 - progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (zmniejszona frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$) należy zastosować inhibitory SGLT-2 w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej, jeśli $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dapagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i kanagliflozyny).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek i $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² należy zastosować inhibitory SGLT-2 w celu redukcji
 - progresji nefropatii (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla kanagliflozyny; stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i dapagliflozyny);
 - hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);
 - wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla empagliflozyny);oraz rozważyć analogi receptora GLP-1 w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutylu i semaglutylu).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia postępującej choroby lub dostosowania leczenia w celu kontroli glikemii, należy indywidualnie wybrać leki przeciwhiperglykemiczne zgodnie z priorytetami klinicznymi (stopień rekomendacji B, poziom 2).
 - U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w wieku powyżej 60 lat z co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy włączyć leki z grupy analogów GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dulaglutylu; stopień rekomendacji B, poziom

2 dla liraglutylu; stopień rekomendacji C, poziom 2 dla semaglutylu) oraz z grupy inhibitorów SGLT-2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi jeśli eGFR>30 ml/min/1,73 m² w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny) oraz progresji nefropatii (stopień rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny i dapagliflozyny).

- o Jeśli priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii należy rozważyć włączenie leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub **agonisty receptora GLP-1**), inhibitora SGLT-2, akarbozy i/lub pioglitazonu jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy niższym ryzyku hipoglikemii w porównaniu do innych leków (stopień rekomendacji A, poziom 1A).
- o Jeśli priorytetem jest utrata wagi należy rozważyć włączenie **agonisty receptora GLP-1** i/lub inhibitora SGLT-2 jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy większej utracie masy ciała w porównaniu do innych leków stopień rekomendacji A, poziom 1A).

Leczenie insuliną u chorych z cukrzycą typu 2

- W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:
 - o należy rozważyć dodanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec) zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
 - o należy rozważyć stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, stopień rekomendacji C, poziom 3 u pozostałych chorych) oraz ciężkiej hipoglikemii u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stopień rekomendacji C, poziom 3).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglykemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus):
 - o należy rozważyć dodanie **agonisty receptora GLP-1** przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolusowej (stopień rekomendacji A, poziom 1A);

- o należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
- o należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- W przypadku dodania insuliny bolusowej do leków przeciwhiperglykemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla insuliny aspart).

Bezpieczeństwo farmakologii u chorych z cukrzycą typu 2

- Terapię insuliną bolusową można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji A1c oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z rozpoczynaniem schematu bolus przy każdym posiłku (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- Należy poinformować chorych z cukrzycą typu 2 stosujących lub rozpoczynających terapię insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Stosowanie metformina i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób związanych z ryzykiem odwodnienia lub zabiegami związanymi z wysokim ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).

2.1.7.8 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2017)

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2017 roku^{40,41}:

Leczenie początkowe

Monoterapia:

- Lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina. Zaleca się dostosowanie dawki w celu uzyskania najlepszej tolerancji.
- W przypadku nietolerancji metforminy należy rozważyć zastosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy, przy czym preferowane są: pochodna sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory α -glukozydazy oraz inhibitory DPP-4.

Terapia skojarzona:

- Zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej metforminą i innym lekiem obniżającym stężenie glukozy w przypadku poziomu HbA1c 1-2% powyżej wartości docelowej.
- Preferowane jest stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2.

Terapia insuliną:

- W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 z objawami ostrej niewydolności serca zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy.
- Rozpoczęcie terapii insuliną zaleca się od zastosowania insuliny bazowej, które może być tymczasowe.
- W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną konieczna jest nauka dostosowywania dawki, samodzielnej kontroli i postępowania podczas wystąpienia hipoglikemii.

Terapia dwulekowa:

- W przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii metforminą (lub innym lekiem) zaleca się dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy.
- W ramach terapii dwulekowych zaleca się stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2. Można również zastosować inhibitory α -glukozydazy. W przypadku konieczności redukcji masy ciała zaleca się zastosowanie **agonisty receptora GLP-1**.
- Przy wyborze odpowiedniego leku obniżającego stężenie glukozy należy uwzględnić cechy pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania cukrzycy).

Terapia trójlekowa:

- W przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej zaleca się dodanie trzeciego leku obniżającego stężenie glukozy.
- Najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. **Agonista receptora GLP-1** może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała.
- Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną.

2.1.7.9 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2017)

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ang. *American College of Physicians, ACP*) z 2017 roku⁴².

- Zalecenie 1: ACP zaleca monoterapię metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2 (stopień rekomendacji: silny; wysoka jakość dowodów).
- Zalecenie 2: ACP zaleca dodanie pochodnej sulfonilomocznika, tiazolidynodionu, inhibitora SGLT-2 lub inhibitora DPP-4 do metforminy w celu poprawy kontroli glikemii kiedy rozważa się drugą terapię doustną (stopień rekomendacji: słaba; umiarkowana jakość dowodów).

2.1.7.10 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytucznych (SIGN 2017)

Zalecenia farmakologiczne Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytucznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN*) z 2017 roku ⁴³ dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 zebrano poniżej:

- Docelowy poziom HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) u chorych z cukrzycą typu 2 jest zasadny w celu redukcji ryzyka chorób mikrokrążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) może być odpowiedni w diagnostyce. Cel powinien być ustalany indywidualnie w celu zbalansowania korzyści i szkód, w szczególności hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała.
- U chorych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć leczenie metforminą w I linii.
- Pochodne sulfonilomocznika należy rozważyć jako terapię I linii w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania.
- Pochodna sulfonilomocznika powinna być stosowana jako terapia dodana do innego leku doustnego w II linii i może być stosowana jako składnik terapii trójlekowej.
- Stosowanie pioglitazonu należy rozważyć w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
- Pioglitazonu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością serca.
- Podczas długotrwałego stosowania pioglitazonu należy uwzględnić zwiększone ryzyko złamań.
- Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
- Stosowanie inhibitorów SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodaną do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2.
- Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie inhibitorem SGLT-2 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową (obecnie empagliflozyna i kanagliflozyna).
- Zastosowanie **agonisty receptora GLP-1** należy rozważyć u chorych z BMI ≥ 30 kg/m² (lub równoważny współczynnik pochodzenia etnicznego) w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub lekami doustnymi

i insuliną) w leczeniu trzeciej lub czwartej linii, w przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po zastosowaniu tych leków.

- Stosowanie **agonisty receptora GLP-1** może stanowić alternatywę dla insuliny u chorych, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy było niewystarczające.
- Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie **agonistą receptora GLP-1** ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową.
- Doustne leczenie metforminą należy kontynuować po rozpoczęciu leczenia insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii.
- Podczas terapii insuliną i metforminą, zalecane jest podawanie insuliny NPH przed snem.
- Analogi insuliny bazowej należy rozważyć, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii.
- Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA1c nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej.
- Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii.

2.1.7.11 Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych w odniesieniu do miejsca **analogów GLP-1**.

Tab. 13. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania semaglutylu w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego analogów GLP-1
PTD 2021	Zaleca stosowanie agonistów receptora GLP-1 w leczeniu cukrzycy we wszystkich etapach poza monoterapią (tj. terapia podwójna, potrójna i z insuliną).
ADA 2021	Zalecane stosowanie agonistów receptora GLP-1 u chorych ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, stwierdzoną chorobą nerek lub niewydolnością serca.
AACE/ACE 2019	Zalecane stosowanie agonistów receptora GLP-1 na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. monoterapia, terapia podwójna, potrójna i z insuliną). Preferowane stosowanie u chorych z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i/lub przewlekłą chorobą nerek.
NICE 2020	Zalecane stosowanie agonistów receptora GLP-1 w terapii skojarzonej po nieskuteczności terapii potrójnej (metformina+2 leki doustne)
ESC/EASD 2019	Zalecane stosowanie agonistów receptora GLP-1 są u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia, lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Można je rozważyć w leczeniu cukrzycy u chorych z niewydolnością serca.
ADA/EASD 2019	Zalecane stosowanie agonistów receptora GLP-1 u pacjentów, którzy

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego analogów GLP-1
	potrzebują większego obniżenia stężenia glukozy za pomocą przyjmowanego we wstrzyknięciach leku; u chorych z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oraz przewlekłą chorobą nerek, gdy przeciwwskazane są inhibitory SGLT2.
CDA 2020	Zaleca stosowanie agonistów receptora GLP-1 u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową. Można rozważyć u chorych z przewlekłą chorobą nerek.
IDF 2017	Zalecane stosowanie agonistów receptora GLP-1 w terapii skojarzonej.
ACP 2017	-
SIGN 2017	Zalecane stosowanie agonisty receptora GLP-1 w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub lekami doustnymi i insuliną) w leczeniu trzeciej lub czwartej linii.

W większości wytycznych u chorych z cukrzycą typu 2 zalecane są leki należące do agonistów receptora GLP-1.

W wytycznych PTD 2021, NICE 2020, SIGN 2017 nie sprecyzowano jakie leki są zalecane do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2 w ramach grupy leków GLP-1.

Wytyczne ESC/EASD 2019 i CDA 2020 wśród inhibitorów GLP-1 zalecanych u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia, lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wymieniają, m. in. semaglutyd, powołując się na wyniki badania PIONEER 6 (badanie dla semaglutylu podawanego doustnie) oraz badania SUSTAIN 6 (badanie dla semaglutylu podawanego podskórnym). Wytyczne AACE/ACE 2020 wskazują jedynie na semaglutyd podawany podskórnym (na podstawie wyników z badania SUSTAIN 6). Z kolei, wytyczne ADA 2021 wskazują na badania kliniczne, w których raportowano mniejszą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych m. in. semaglutylodem, a także na dostępność semaglutylu również w postaci doustnej. Również wytyczne IDF 2017 wśród analogów GLP-1 z pozytywnym wpływem na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych wymieniają semaglutyd (brak dokładnych informacji odnośnie postaci semaglutylu).

W aktualizacji wytycznych ADA/EASD z 2019 r. wspomniano, że semaglutyd podawany doustnie został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych, a decyzja o dopuszczeniu do obrotu w Europie ma się wkrótce ukazać.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub

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

Wnioskowana populacja chorych jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Przewidywaną liczebność populacji docelowej chorych, u których semaglutyd w postaci doustnej może być zastosowany w I i II roku analizy, oszacowano w oparciu o dane NFZ opublikowane w raporcie NFZ z listopada 2019 r. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca"²⁰ ekstrapolując dane z 2018 r. na 2022 i 2023 r. Przyjęto średnioroczny wzrost liczby chorych na poziomie 5%.

Tab. 14. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów leczonych $\geq 2\text{OAD}$ lub $\text{INS}+ \geq 1\text{OAD}$.

* *	Liczba pacjentów (w tys.) stosujących farmakoterapię*	Wzrost rok do roku	$\geq 2\text{OAD}$	$\text{INS}+ \geq 1\text{OAD}$
2013	2 061	105,4%	średnioroczny wzrost, %	105,0%
2014	2 173	105,0%		
2015	2 281	104,9%		
2016	2 398	104,6%		
2017	2 502	105,0%		
2018	2 626		560 000	350 000
2019			587 810	367 381
2020			617 001	385 626
2021			647 642	404 776
2022			679 804	424 877
2023			713 563	445 977

* dane NFZ

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią chorzy, którzy mogą odnieść największą korzyść z zastosowania analizowanej technologii medycznej, a więc dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z $\text{HbA1c} \geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem

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

Pozycjonowanie semaglutylu podawanego doustnie pozwala zdefiniować 2 subpopulacje chorych, którzy mogą skorzystać z leczenia i dla których lek Rybelsus® jest opcją terapeutyczną:

- **subpopulacja 1:** ≥ 2 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²;
- **subpopulacja 2:** INS + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m².

Wnioskowane wskazanie dla semaglutylu częściowo pokrywa się z dotychczasowym wskazaniem refundacyjnym dla tego leku. Stąd populacjami różnicującymi oba wskazania są wyłączenie dwie analizowane subpopulacje. Poza nimi, chorzy utrzymują leczenie w ramach dotychczasowej praktyki klinicznej, a różnica pomiędzy prognozami wynosi 0 PLN. Dlatego w analizie pominięto te nakładające się populacje chorych.

Podobną strategię analityczną przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT.⁴⁴

Chorzy leczeni insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym

Odsetek chorych leczonych insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym przyjęto zgodnie z konsensusem ekspertów klinicznych w ramach spotkania grupy doradczej. Przyjęto, że ■■■ chorych leczonych insuliną stosuje insulinę bazową (NPH lub LAA). W analizie nie wykorzystano danych sprzedażowych NFZ mając na uwadze duże zróżnicowanie dawkowania insuliny na początkowym etapie leczenia (dawki insuliny bazowej) oraz na etapie leczenia cukrzycy zaawansowanej (stosownie dużych dawek mieszanek insuliny). Tym samym, przy założeniu stałej dawki insuliny na poziomie DDD wg WHO, otrzymany odsetek chorych leczonych poszczególnymi typami insuliny byłby obciążony błędem.

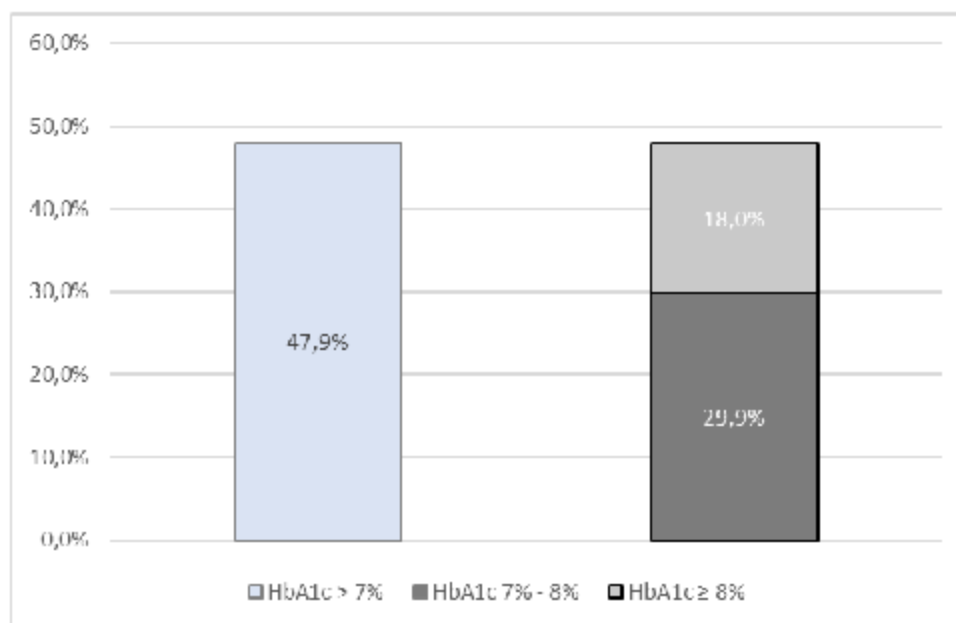
Chorzy z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c $\geq 8\%$)

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 cel ogólny leczenia cukrzycy stanowi HbA1c $\leq 7\%$. Dopuszczonym celem jest HbA1c $\leq 8,0\%$ (64 mmol/mol) w szczególnym przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi. W ramach propozycji wskazania refundacyjnego dla leku Rybelsus® wnioskowane jest utrzymanie dotychczasowej wysokiej bariery HbA1c umożliwiającej rozpoczęcie leczenia semaglutylem, tym samym umożliwiając dostęp do skutecznej terapii grupie pacjentów, którzy wymagają szczególnej opieki.

Utrzymany poziom HbA1c, od którego leczenie semaglutylem może być finansowane ze środków publicznych, odpowiada poziomowi przyjętemu we wskazaniach refundacyjnych dla nowych grup leków (tj. inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1).

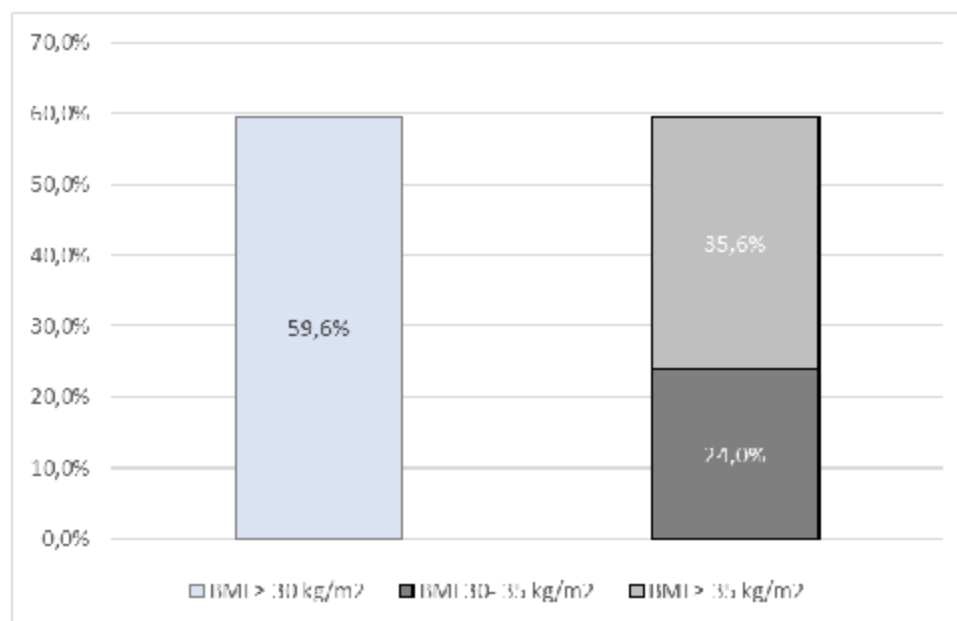
Odsetek chorych spełniających kryteria $HbA1c \geq 8\%$ przyjęto na podstawie danych z badania Witek 2012. Odsetek chorych z $HbA1c > 7\%$ jest raportowany wprost w publikacji, natomiast wartości dla $HbA1c \geq 8\%$ (18,0%) oszacowano zakładając rozkład normalny przy znanej średniej i odchyleniu standardowym (tabela 1 w publikacji Witek 2012).

Rys. 8. Odsetki chorych z określonym poziomem HbA1c - Witek 2012.



Chorzy z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Odsetek chorych spełniających kryteria $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz BMI w zakresie między 30 kg/m^2 a 35 kg/m^2 przyjęto na podstawie danych z badania Witek 2012 - wartości (odpowiednio 59,6% i 24,0%) oszacowano zakładając rozkład normalny przy znanej średniej i odchyleniu standardowym (tabela 1 w publikacji Witek 2012).

Rys. 9. Odsetki chorych z określonym poziomem BMI - Witek 2012.**Choroby układu sercowo-naczyniowego**

Podobnie jak w przypadku analizy HTA dla już refundowanego semaglutylidu w postaci podskómej przyjęto upraszczające założenia i wykorzystano dane z badania Witek 2012.

Dane te zostały wykorzystane i pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOTMiT m.in. w analizie dla leku Ozempic (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>).

Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących odsetka chorych z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym lub chorobami układu sercowo-naczyniowego w populacji chorych z niekontrolowaną cukrzycą i BMI ≥ 30 kg/m², przyjęto założenie, że będzie on odpowiadał odsetkowi w populacji wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 i będzie pokrywał się z danymi zagregowanymi raportowanymi w badaniu Witek 2012 - patrz poniższa tabela.

Tab. 15. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.

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

Założono, że odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym będzie niezależny od analizowanej subpopulacji.

Odsetki chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. [REDACTED]

Mając na uwadze niepewność parametru, odsetek chorych testowano w ramach analizy scenariuszy.

W scenariuszu podstawowym założono rozłączność powikłań. Zgodnie z treścią wskazania refundacyjnego wystarczy jedno z wymienionych powikłań, żeby rozpocząć leczenie semaglutydem, stąd odsetek chorych przyjęto na poziomie 63,5%, tj. sumy ich częstości (41,0% + 11,5% + 11,0%).

W scenariuszu minimalnym założono wartość średnią przyjętą we wcześniejszej analizie dla leku Ozempic® - 52,3% (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>).³

W scenariuszu maksymalnym powiększono scenariusz podstawowy o różnicę między scenariuszem podstawowym a minimalnym (63,5% - 52,3% = 11,2%) - 74,7%.

Tab. 16. Częstość powikłań cukrzycy przyjęte w analizie.

Wariant	Odsetek chorych	Źródło
podstawowy (najbardziej prawdopodobny)	63,5%	Witek 2012 (41,0% + 11,5% + 11,0%)
minimalny	52,3%	Witek 2012 (analiza dla leku Ozempic®)
maksymalny	74,7%	Założenie (63,5% + (63,5% - 52,3%))

Po ds umowanie

Sposób oszacowania i roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku w scenariuszu podstawowym oraz scenariuszach minimalnym i maksymalnym przedstawiono w poniższych tabelach.

³ W analizie dla leku Ozempic® w scenariuszu podstawowym przyjęto średnią ze scenariusza maksymalnego i minimalnego - 52,3%. W scenariuszu maksymalnym przyjęto 63,5%, założono rozłączność powikłań. Zgodnie z treścią wskazania refundacyjnego wystarczy jedno z wymienionych powikłań, żeby rozpocząć leczenie semaglutydem, stąd odsetek chorych przyjęto na poziomie sumy ich częstości. W scenariuszu minimalnym przyjęto 41%, założono korelację powikłań, a częstość chorych kwalifikujących się do leczenia przyjęto na poziomie najczęstszego powikłania.

Tab. 17. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - analiza podstawowa.

Parametr	Subpopulacja 1, $\geq 20AD$		Subpopulacja 2, $INS + \geq 10AD$		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)		
	2022	2023	2022	2023	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	679 804	713 563	424 877	445 977	Raport NFZ (dane ekstra.)
Odsetek chorych leczonych INS bazową	na	na	■	■	Konsensus ekspertów
Odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c $> 8\%$)	29,9%	29,9%	29,9%	29,9%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ANALIZA PODSTAWOWA)	63,5%	63,5%	63,5%	63,5%	Witek 2012, Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	45 879	48 157	■	■	

Tab. 18. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz minimalny.

Parametr	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs		Subpopulacja 2, INS + ≥ 1 OAD		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)		
	2022	2023	2022	2023	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	679 804	713 563	424 877	445 977	Raport NFZ (ekstrapolacja)
Odsetek chorych leczonych INS bazową	na	na	■	■	Konsensus ekspertów
Odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c $> 8\%$)	29,9%	29,9%	29,9%	29,9%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (SC. MINIMALNY)	52,3%	52,3%	52,3%	52,3%	Witek 2012, Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	37 751	39 625	■	■	

Tab. 19. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz maksymalny.

Parametr	Subpopulacja 1, ≥ 2 OADs		Subpopulacja 2, INS + ≥ 1 OAD		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m ²)		
	2022	2023	2022	2023	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	679 804	713 563	424 877	445 977	Raport NFZ (ekstrapolacja)
Odsetek chorych leczonych INS bazową	na	na	■	■	Konsensus ekspertów
Odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c $> 8\%$)	29,9%	29,9%	29,9%	29,9%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (SC. MAKSYMALNY)	74,7%	74,7%	74,7%	74,7%	Witek 2012, Konsensus ekspertów
Liczebność populacji docelowej	54 007	56 689	■	■	

Tab. 20. Przewidywana liczba pacjentów w ramach obu subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - podsumowanie.

	Subpopulacja 1		Subpopulacja 2		Łącznie	
	2022	2023	2022	2023	2022	2023
Analiza podstawowa	45 879	48 157	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	37 751	39 625	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	54 007	56 689	■	■	■	■

- **subpopulacja 1:** ≥ 2 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²;
- **subpopulacja 2:** INS + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m².

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Szczegółowe dane dotyczące semaglutylu przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące semaglutylu.

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁴⁵

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Rybelsus®, tabletki, 1 tabletkę zawiera: 3 mg, 7 mg lub 14 mg semaglutylu* Produkt Rybelsus® jest dostępny w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg: 10 tabl., 30 tabl., 60 tabl., 90 tabl.; • 7 mg: 30 tabl., 60 tabl., 90 tabl.; • 14 mg: 30 tabl., 60 tabl., 90 tabl.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06
Substancja czynna	semaglutyd
Wnioskowane wskazanie	Leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako: <ol style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu.
Dawkowanie	Dawka początkowa semaglutylu wynosi 3 mg raz na dobę, przez jeden miesiąc. Po pierwszym miesiącu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 7 mg raz na dobę. Po co najmniej jednym miesiącu przyjmowania dawki 7 mg raz na dobę dawkę można zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 14 mg raz na dobę w celu

	<p>dodatkowej poprawy kontroli glikemii.</p> <p>Maksymalna zalecana pojedyncza dawka semaglutydu wynosi 14 mg na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania dwóch tabletek zawierających dawkę 7 mg w celu osiągnięcia działania dawki 14 mg, dlatego taki sposób przyjmowania nie jest zalecany.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące zmiany leczenia pomiędzy podawaniem semaglutydu doustnie i podskórnie zostały przedstawione w ChPL.</p> <p>W przypadku stosowania semaglutydu w skojarzeniu z metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i) lub tiazolidynodionem dotychczasowe dawki metforminy i (lub) SGLT2i lub tiazolidynodionu mogą pozostać niezmienione.</p> <p>W przypadku stosowania semaglutydu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p> <p>Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki semaglutydu. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie semaglutydem i zmniejszono dawkę insuliny. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.</p> <p>W razie pominięcia dawki nie należy przyjmować pominiętej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia.</p>
Sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Rybelsus ma postać tabletek do stosowania doustnego raz na dobę.</p> <p>Produkt leczniczy Rybelsus należy przyjmować na pusty żołądek o dowolnej porze dnia.</p> <p>Tabletkę należy połknąć w całości, popijając niewielką ilością wody (połowa szklanki wody, co odpowiada 120 ml). Tabletek nie należy dzielić, zgniatać ani żuć, ponieważ nie wiadomo czy wpływa to na wchłanianie semaglutydu.</p> <p>Pacjenci powinni odczekać co najmniej 30 minut przed posiłkiem lub napojem, lub przed przyjęciem innych doustnych produktów leczniczych. Skrócenie tego czasu poniżej 30 minut spowoduje zmniejszenie wchłaniania semaglutydu.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.</p> <p>GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.</p> <p>Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszania stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas</p>

	<p>hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Mechanizm działania semaglutylu jest niezależny od drogi podania.</p> <p>Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.</p> <p>Receptory GLP-1 występują w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach klinicznych wykazano, że semaglutyd wywiera korzystny wpływ na stężenie lipidów w osoczu, obniża skurczowe ciśnienie krwi oraz zmniejsza stany zapalne. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.</p>
--	--

*analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) otrzymywany w komórkach *Saccharomyces cerevisiae* metodą rekombinacji DNA

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 kwietnia 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/20/1430/001-010
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Rybelsus jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania; • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sierocego	Nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Rybelsus będzie podlegał dodatkowemu monitorowaniu.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania semaglutylu w badaniach klinicznych dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit. W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie objawowe w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Z uwagi na długi

okres półtrwania semaglutylidu wynoszący około 1 tygodnia może istnieć konieczność przedłużenia obserwacji i leczenia objawów. Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania semaglutylidu.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 10 badaniach klinicznych fazy IIIa 5707 pacjentów otrzymywało semaglutylid w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi. Czas trwania leczenia wynosił od 26 tygodni do 78 tygodni. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w trakcie badań klinicznych były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych stwierdzonych we wszystkich badaniach klinicznych fazy IIIa u pacjentów z cukrzycą typu 2 (szczegółowy opis badań i wyników został przedstawiony w ChPL). Częstość działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczych danych z badań fazy IIIa, wykluczając badanie kliniczne oceniające zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o tej samej częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

Tab. 23. Działania niepożądane pochodzące z długotrwałych, kontrolowanych badań fazy IIIa, w tym z badania oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.

Klasyfikacja układów i narządów MeDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika*	hipoglikemia podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi*, zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia oka		powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej**		
Zaburzenia serca			przyspieszenie częstości	

Klasyfikacja układów narządów Me dDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
			akcji serca	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, zaparcie, dyspepsja, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie		
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy	zmniejszenie masy ciała	

*Hipoglikemię zdefiniowano jako stężenie glukozy we krwi <3,0 mmol/l lub <54 mg/dl

**Do powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej należą: konieczność fotokoagulacji siatkówki, konieczność leczenia preparatami podawanymi do ciała szklanego, krwotok do ciała szklanego i utrata wzroku związana z cukrzycą (niezbyt często). Częstość określono na podstawie badania klinicznego oceniającego zdarzenia sercowo-naczyniowe podczas podskórnego podawania semaglutylu, jednak nie można wykluczyć, że stwierdzone ryzyko powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej dotyczy także produktu leczniczego Rybelsus.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie podczas stosowania semaglutylu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (<0,1% pacjentów, <0,001 zdarzenia na pacjento-rok) lub insuliną (1,1% pacjentów, 0,013 zdarzenia na pacjento-rok). Kilka przypadków (0,1% pacjentów, 0,001 zdarzenia na pacjento-rok) zaobserwowano podczas stosowania semaglutylu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż pochodne sulfonilomocznika.

Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego

U 15% pacjentów leczonych semaglutylidem wystąpiły nudności, u 10% wystąpiła biegunka, natomiast u 7% wystąpiły wymioty. W większości zdarzenia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i były krótkotrwałe. Doprowadziły one do zaprzestania leczenia u 4% pacjentów. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach stosowania leczenia.

Potwierdzone rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki było zgłaszane w badaniach klinicznych fazy IIIa, dla semaglutylu (<0,1%) i dla produktu porównawczego (0,2%). W trwającym dwa lata badaniu klinicznym oceniającym ryzyko sercowo-naczyniowe częstość

potwierzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki wynosiła 0,1% dla semaglutylu i 0,2% dla placebo.

Powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej

W trwającym dwa lata badaniu klinicznym dotyczącym semaglutylu podawanego podskórnymie wzięło udział 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i długim czasem trwania cukrzycy oraz nieprawidłowo kontrolowanym stężeniem glukozy we krwi. Oceniane w trakcie badania powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutylu podawanym podskórnym (3,0%) w porównaniu do placebo (1,8%). Zdarzenia te obserwowano u pacjentów z potwierdzoną retinopatią cukrzycową leczonych insuliną. Różnica pomiędzy leczonymi grupami pojawiła się na początku badania i utrzymywała się przez cały czas trwania badania. Systematyczna ocena powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej była przeprowadzana tylko w badaniu dotyczącym oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas podskórnego podawania semaglutylu. W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Rybelsus trwających do 18 miesięcy, w których uczestniczyło 6352 pacjentów z cukrzycą typu 2, zgłoszono podobny odsetek działań niepożądanych związanych z retinopatią cukrzycową u osób leczonych semaglutylu (4,2%) i u osób leczonych produktami porównawczymi (3,8%).

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących semaglutylu może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko semaglutylu. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutylu w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania był mały (0,5%), a na końcu badania u żadnego z pacjentów nie występowały przeciwciała neutralizujące przeciwko semaglutylu ani przeciwciała przeciwko semaglutylu z neutralizującym wpływem na endogenne GLP-1.

Przyspieszenie częstości akcji serca

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano przyspieszenie częstości akcji serca. W badaniach fazy IIIa u pacjentów leczonych produktem Rybelsus zaobserwowano zwiększenie ilości uderzeń serca na minutę (bpm) średnio o 0 do 4 uderzeń względem wartości wyjściowych od 69 do 74 uderzeń serca na minutę (bpm).

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce produkt Rybelsus® (semaglutylu w postaci doustnej) nie jest objęty refundacją.

Obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych jest produkt Ozempic® (semaglutylu podawany podskórnymie) w leczeniu cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.⁴⁶

Ozempic® (semaglutyd podawany podskórnym) refundowany jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

3.2.1 Warunki refundacji dla semaglutylu

Wnioskowane jest włączenie semaglutylu podawanego doustnie do istniejącej grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%, a więc obowiązującym obecnie dla semaglutylu podawanego podskórnym (Ozempic).

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (252.0)

Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„nie dotyczy”

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Rybelsus® (semaglutyd podawany doustnie) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:

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

Wnioskowane jest włączenie semaglutylu podawanego doustnie (Rybelsus) do istniejącej grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agonści GLP-1, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Semaglutyd (Rybelsus®) nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu cukrzycy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.⁴⁷

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku Rekomendacja nr 16/2021 z dnia 19 lutego 2021 r.</p>	<p>Tresiba (insulinum degludecum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833, • Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864, <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia, • cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8%, • cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, • cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). <p>w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z 30% poziomem odpłatności w ramach refundacji aptecznej (...).</p> <p>Aktualnie insulina degludec jest finansowana ze środków publicznych w populacji z cukrzycą typu 1 u dorosłych, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8%, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych o populację pediatryczną, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia.</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania bezpośredniego insuliny degludec (IDec) z insuliną detemir (IDet) w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 na podstawie badania BEGIN Young 1.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania BEGIN Young 1, dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania i wykazano niemniejszą skuteczność insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w zakresie zmiany hemoglobiny glikowanej HbA1c względem wartości początkowych. Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA1c względem wartości</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>początkowych były porównywalne w obu grupach, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Po 52 tyg. obserwacji, wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji stężenia glukozy na czczo (FPG) i samodzielnego pomiaru glukozy we krwi (SMPG). Różnice dla 26 tyg. okresu obserwacji dla FPG i SMPG nie osiągnęły istotności statystycznej. Wykazano także, iż w 52 tyg. okresie obserwacji pacjenci stosujący insulinę degludec wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż pacjenci z grupy insuliny detemir.</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa, po 52 tyg. terapii, w grupie IDeg raportowano istotnie statystycznie mniej niż w grupie IDet epizodów: hiperglikemii z objawami, hiperglikemii z ketozą oraz stwierdzono istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała u pacjentów leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir.</p> <p>Niemniej należy podkreślić, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z insuliną glargine, a także badań pozwalających ocenić skuteczności i bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej (...). Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała (...).</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi niepewności, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne (...).</p>
<p>Rekomendacja nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku</p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...).</p> <p>Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu</p>	<p>lecniczego Ozempic (semaglutyd), jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest finansowany (w węższej niż wnioskowana) populacji chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo, stosowanych razem z insuliną i metforminą, jak i inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Niewątpliwie ograniczeniem jest, że wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z niepewnością, głównie w odniesieniu do braku wyników badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Ozempic do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT2.</p> <p>Uwzględniono oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...)Z kolei analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...).</p> <p>W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Ozempic (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>
<p>Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14</p>	<p>Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem (...).</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
września 2020 roku	<p>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</p> <p>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</p> <p>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość. 	<p>dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii m. in. w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdy szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Forxiga w ramach refundacji, w opinii Prezesa zasadne jest (...) co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.</p>
<p>Rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku</p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniu RCT (badanie SUSTAIN 4), porównującym stosowanie semaglutylidu (SEM) w dawce 0,5 mg i 1 mg z insuliną głargine (GLA) w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika. Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie, m.in.: redukcji poziomu HbA1c, redukcji skoków glikemii po posiłku, redukcji masy ciała, redukcji skurczowego ciśnienia krwi, redukcji markerów ryzyka sercowonaczyniowego, redukcji poziomu cholesterolu całkowitego, redukcji poziomu cholesterolu LDL. Analiza bezpieczeństwa wykazała szereg zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim dotyczących układu pokarmowego, które wystąpiły częściej w grupach semaglutylidu w porównaniu do insuliny głargine. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu z insuliną</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>glargine, semaglutyd rzadziej powodował ciężką lub potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemię.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ stosujących dapagliflozynę.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariantcie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja nr 27/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Wyniki badania potwierdziły, że Ryzodeg (IDegAsp) nie jest gorszy niż komparatory (insuliny Detemir+Aspart w cukrzycy typu 1 oraz w cukrzycy typu 2: insuliny BIAspart, z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) lub insuliny Glargine+Aspart z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych w zakresie redukcji poziomu HbA1c.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p>	
<p>Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 r.</p>	<p>Invokana (kanagliflozyna), leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na czterech badaniach klinicznych: CANTATA-SU, CANTATA-D2, CANTATA-MSU, Russel-Jones 2009. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została uzupełniona o wyniki z badań CANVAS i CANVAS-R. Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs insulina (GLARGINE) + MET+SU (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009) wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA1c, częstości hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji i udziałów w rynku.</p>
<p>Rekomendacja nr 60/2017 z dnia 16 października 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2017 i 101/2017 z dnia 16 października</p>	<p>Vipidia (alogliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w</p>	<p>Prezes Agencji, przeanalizował stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z insuliną NPH stosowanych w terapiach skojarzonych wskazała na brak istotności statystycznej różnic w kontroli glikemii porównania przeprowadzonego techniką Mixed Treatment Comparison (MTC) w zakresie ocenianych punktów końcowych: średniej zmiany poziomu hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowych i odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja jej poziomu, zdarzeń niepożądanych ogółem i hipoglikemii.</p> <p>Ocena wpływu na budżet wskazuje, że uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka wydatki z perspektywy płatnika publicznego ulegną zmniejszeniu, jednak z perspektywy</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
2017 r.	skojarzeniu jest przeciwwskazane	wspólnej wzrosną. Należy więc rozumieć, że część wydatków płatnika została przerzucona na pacjenta.
Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Victoza (liraglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z $BM \geq 35 \text{ kg/m}^2$	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie.
Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Trulicity (Dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz $BM \geq 35 \text{ kg/m}^2$	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do: wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia); konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylu.
Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.	Jardiance (empagliflozyna), leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.
<p>Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 r.</p>	<p>Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we wskazaniu:</p> <p>- leczenie cukrzycy u dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insulin), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insulin (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p> <p>Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1., jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Klinicznie istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były</p>

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Przejrzyści nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.	<p>Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> <p>w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach);</p> <p>w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach)</p>	<p>działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego. Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p> <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p>
Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Stanowisko Rady	<p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo- -naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Przejrzyści nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²;</p> <p>W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m².</p>	<p>prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii. Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p>
<p>Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami. Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.</p> <p>Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii	
<p>Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p>Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p>
<p>Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p>	<p>Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójkowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m².</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójkowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m².</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m ² .	
<p>Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p>	<p>Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby wielokrotnie obciążyć budżet przeznaczony na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzycy typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.</p>
<p>Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI >35kg/m²</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI >35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat)</p>

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

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>powodu: otyłości przy $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu $HbA1c > 7\%$ ($> 8\%$ w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	
<p>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <p>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu $HbA1c > 7\%$ ($> 8\%$ w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu $HbA1c > 7\%$ ($> 8\%$ w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat);</p> <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p>
<p>Rekomendacja nr 175/2014 z</p>	<p>Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>dnia 28 lipca 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2</p>	<p>doustnej, w skojarzeniu z: metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe; lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p>	<p>Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m².</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trójlekowej terapii</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>leczenie cukrzycy typu 2: w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>	<p>skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p>	<p>Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <p>a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23</p>	<p>Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% potwierdzonym</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>września 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p>	<p>cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c\geq8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI\geq35 kg/m².</p>	<p>w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI\geq35 kg/m², w ramach odrębnej grupy limitowej.</p>
<p>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca</p>	<p>Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml; 5 wkładow do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</p>	<p>z HbA1c\geq8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat</p>	<p>najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c\geq8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.</p>
<p>Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</p>	<p>Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)</p>	<p>Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta® (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p>	<p>Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.</p>
<p>Stanowisko RK nr 47/14/2010 z</p>	<p>Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
dnia 5 lipca 2010r.	typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą	pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla semaglutylu doustnego w leczeniu cukrzycy typu 2. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 25.02.2021 r.):

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

Produkt leczniczy Rybelsus (semaglutyd podawany doustnie) zawiera tę samą substancję czynną co produkt Ozempic (semaglutyd podawany podskórnie), przy zbliżonych kosztach stosowania, z związku z czym spodziewany może być brak rekomendacji specyficznie dotyczących doustnej formy leku w przypadku niektórych agencji HTA.

Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla doustnego semaglutylu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2020 ⁴⁸	chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako uzupełnienie diety i ćwiczeń	Semaglutyd (Rybelsus®) został zaakceptowany do ograniczonego stosowania (ograniczenie: w połączeniu z innymi OAD lub jako dodatek do insuliny bazowej, jako alternatywny wariant dla agonisty receptora GLP-1).
AWMSG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NCPE 2021 ⁴⁹	chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako uzupełnienie diety i ćwiczeń: w monoterapii lub w	NCPE zaleca, aby nie rozważać refundacji doustnego semaglutylu, jeśli nie można poprawić opłacalność w stosunku do istniejącej terapii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy	
HAS 2020 ⁵⁰	chorzy z niedostatecznie kontrolowana cukrzyca typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej; w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazaniu lub w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy	HAS nie rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych leku semaglutyd (Rybelsus®).
ZN 2020 ⁵¹	chorzy z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2	ZN rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych leku semaglutyd (Rybelsus®).
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii: w skojarzeniu z metforminą oraz w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika	W toku
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się siedem grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy:⁴⁶

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insulin,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny,
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1.

Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.⁴⁶

Ze środków publicznych w Polsce finansowany jest semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako $BM \geq 35 \text{ kg/m}^2$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.⁴⁶

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

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.1.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi.⁵²

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe:

- metformina,
- pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd),
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza),
- glukagon,
- inhibitory SGLT-2 (flozyny: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna),
- agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd podawany podskórnym, dulaglutyd),
- długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, degludec + aspart, detemir, glargine),
- pozostałe insuliny.

W poniższej tabeli zestawiono wskazania refundacyjne dla substancji czynnych dostępnych w Polsce w leczeniu cukrzycy, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia.⁴⁶

Tab. 29. Substancje czynne refundowane w Polsce (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r.⁴⁶).

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Inhibitory alfa-glukozydazy		
Akarboza	Cukrzyca	30%
Metformina	Cukrzyca	Ryczałt
Pochodne sulfonilomocznika		
Gliklazyd	Cukrzyca	Ryczałt
Glimepiryd	Cukrzyca	Ryczałt
Glipizyd	Cukrzyca	Ryczałt
Glukagon	Cukrzyca	Ryczałt
Długodziałające analogi insuliny		

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Insulina degludec	Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	30%
Insulina degludec + aspart	Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	30%
Insulina detemir	Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	30%
Insulina glargine	Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)*	30%
Pozostałe insuliny	Cukrzyca	Ryczałt
Inhibitory SGLT-2		
Empagliflozyna	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość	30%
Canagliflozyna		30%
Dapagliflozyna		30%
Agoniści receptora GLP-1		
Dulaglutyd	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 ≥ 35 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub	30%
Semaglutyd podawany podskórnie		30%

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
	3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	

* wskazanie dla preparatu Toujeo obejmuje jedynie populację chorych dorosłych

Glukagon zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest w leczeniu ciężkiej hipoglikemii, która może wystąpić u dzieci i dorosłych z cukrzycą, stosujących insulinę,⁵³ a więc **nie będzie stanowił komparatora dla semaglutylu podawanego doustnie.**

Wnioskowane jest finasowanie semaglutylu podawanego doustnie (Rybelsus®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 roku (patrz rozdz. 2.1.7.1) opcją preferowaną w ramach I etapu leczenia cukrzycy typu 2 jest metformina. Etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 obejmuje dwie opcje:

- dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- γ (terapia dwulekowa);
- zastosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agonisci receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ (terapia trójlekowa).

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.²⁹

Agonisci PPAR- γ nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji, istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów oraz negatywną rekomendację dla rosiglitazonu (agonista PPAR- γ), leki z tej grupy **nie zostały uwzględnione jako komparatory dla semaglutylu podawanego doustnie.**

Spośród opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych w przypadku postępowania z pacjentem nieosiągającym kontroli glikemii na MET w Polsce dostępne są pochodne sulfonilomocznika lub bezpośrednie przejście do insulinoterapii - dodanie do metforminy insuliny bazowej z pominięciem etapu leczenia dwoma (lub trzema) doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Biorąc pod uwagę wytyczne oraz refundowane wskazania leków dostępnych w Polsce u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii na co najmniej dwóch doustnych lekach przeciwcukrzycowych stosowane mogą być:

- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza),

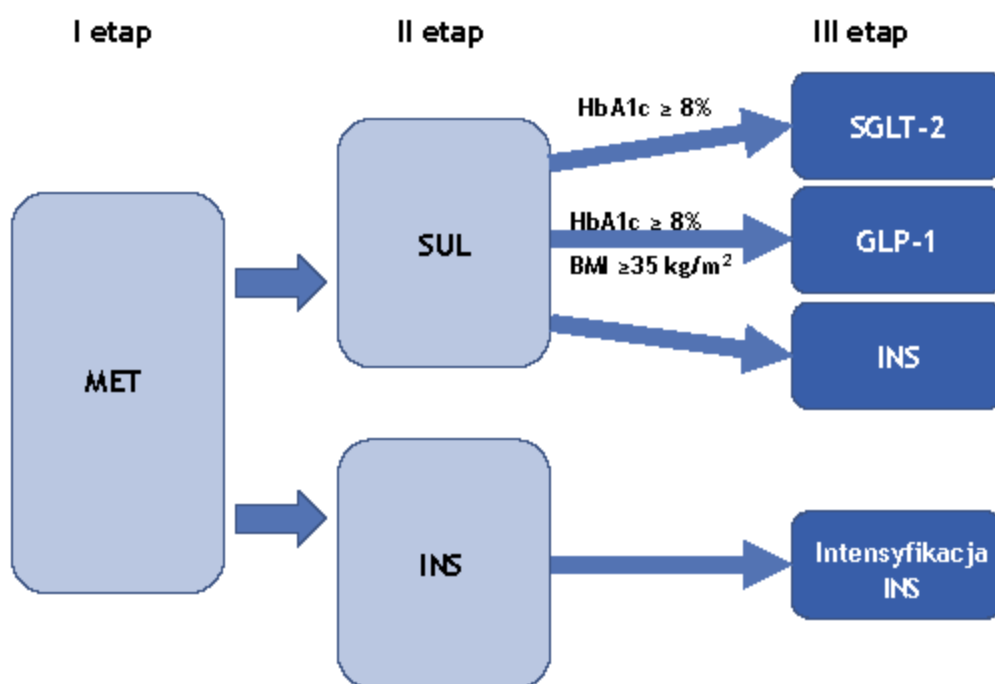
- inhibitory SGLT-2 (flozyny; empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna),
- agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd podawany podskórnie, dulaglutyd),
- insulina.

U chorych leczonych insuliną dodaną do metforminy z niedostatecznie kontrolowaną glikemią kolejny etap leczenia stanowi intensyfikacja leczenia insuliną (insulinoterapia złożona).

Inhibitor α -glukozydazy refundowany w Polsce stanowi akarboza. Jej sprzedaż stanowiła ok. 3,2% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 3,3% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży aptecznej w okresie styczeń-wrzesień 2020⁵⁴). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).¹⁸ W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, a w skojarzeniu z MET u 0,6%. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym semaglutyd podawany doustnie. Dodatkowo, najnowsze zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r.²⁹ nie uwzględniają akarbozy. **Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla semaglutylu podawanego doustnie.**

Kolejne etapy refundowanego leczenia cukrzycy w Polsce przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 10. Kolejne etapy refundowanego leczenia cukrzycy w Polsce.



Chorzy nieskutecznie leczeni co najmniej 2 OAD

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w terapii trójlekowej wybór leku powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. W uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub obecność wielu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, należy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji powyższych warunków, tj. **inhibitory SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1.**²⁹

U chorych stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym opcją preferowaną powinny być zatem leki z grup inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie wskazań refundacyjnych tych grup leków.

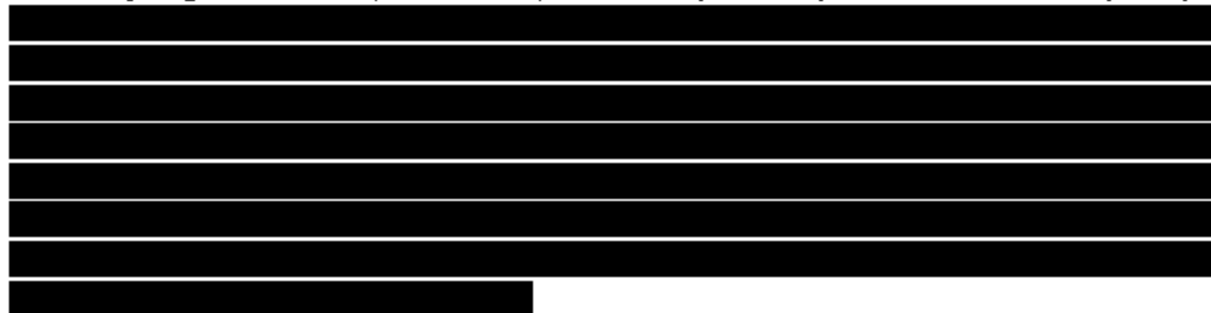
Tab. 30. Porównanie wskazań refundacyjnych z grup inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 z wnioskowanym wskazaniem dla semaglutylu stosowanego doustnie.

Agoniści GLP-1	Inhibitory SGLT-2	Wnioskowane wskazanie SEM p.o.
Cukrzyca typu 2,	Cukrzyca typu 2,	Cukrzyca typu 2,
przed włączeniem insuliny	przed włączeniem insuliny	-
leczonej co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy,	leczonej co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy,	u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym,
z HbA1c $\geq 8\%$	z HbA1c $\geq 8\%$	z HbA1c $\geq 8\%$
otyłość: BMI ≥ 35 kg/m²		otyłość: BMI ≥ 30 kg/m²
z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:	z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:	z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa	1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa	1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa
2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię	2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię	2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię
3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	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, -	3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu

Agoniści GLP-1	Inhibitory SGLT-2	Wnioskowane wskazanie SEM p.o.
	<u>otyłość</u>	

Wskazanie refundacyjne dla leków z grup inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 tylko częściowo pokrywa populację wnioskowaną - w zakresie chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Należy zaznaczyć jednak, że wskazanie dla inhibitorów SGLT-2, z uwagi na brak ograniczenia BMI, w większym stopniu odpowiada wskazaniu wnioskowanemu, i w związku z tym **inhibitory SGLT-2 będą stanowić komparator podstawowy dla semaglutylu podawanego doustnie u chorych nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Agoniści receptora GLP-1, z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI ≥ 35 kg/m², będą stanowić komparator dodatkowy.**

Wybór komparatorów konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² (brak refundacji agonistów receptora GLP-1) oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Stąd w analizie przyjęto, że **leki z grupy inhibitorów SGLT-2 stanowią podstawowy komparator w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.**

Brak wskazania drugiej najczęściej stosowanej terapii i założenie stopniowego zmniejszania się grupy chorych leczonych innymi lekami lub leczonych suboptymalnie, powoduje, że nie wyodrębniono dodatkowych komparatorów u chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m², uznając, że udział każdego z nich stanowi aktualnie [redacted]. Jest to jednak założenie szacunkowe przyjęte na potrzeby zobrazowania niewielkiego udziału potencjalnej drugiej najczęściej stosowanej terapii u chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m².

Chorzy nieskutecznie leczeni ≥ 1 OAD i insulina

U chorych nieskutecznie leczonych insuliną i co najmniej jednym OAD komparator dla semaglutylu podawanego doustnie stanowi intensyfikacja leczenia, tj. insulinoterapia złożona. Insulinoterapia złożona zgodnie z wytycznymi PTD z 2021 r.²⁹ obejmuje:

- dodanie do insuliny bazowej krótko-/szybkodziałającego preparatu insuliny przed głównym posiłkiem (model baza-plus),
- wielokrotne wstrzyknięcie w modelu baza-bolus (insulinowa bazowa + przed posiłkami bolus preparatu krótko-/szybkodziałającego insuliny),
- mieszankę insuliny ludzkiej/analog dwufazowy insuliny w 2 wstrzyknięciach.

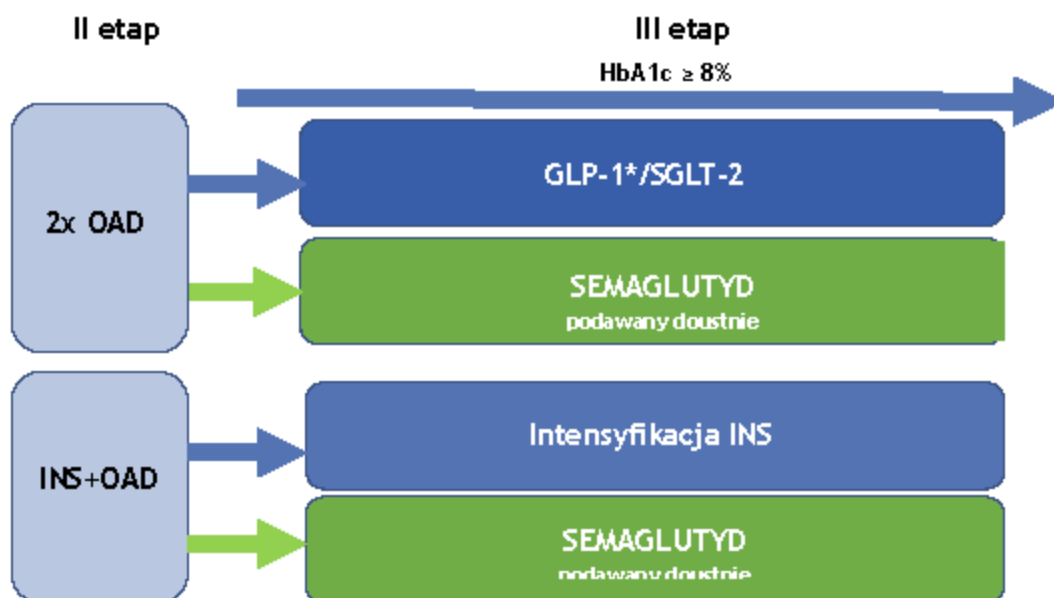
Komparator dla semaglutylu podawanego doustnie u chorych leczonych 1 OAD i insuliną stanowi **intensyfikacja leczenia insuliną**.

Podsumowując, komparatory dla semaglutylu podawanego doustnie stanowią:

- u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD:
 - inhibitory SGLT-2 (komparator główny),
 - agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$),
- u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliną:
 - intensyfikacja leczenia insuliną.

Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych przedstawiono poniżej.

Rys. 11. Kolejne etapy refundowanego leczenia cukrzycy typu 2, u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w Polsce i spodziewane miejsce semaglutylu w ramach wnioskowanego wskazania.



*GLP-1 z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ stanowią komparator dodatkowy dla semaglutylu podawanego doustnie; OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (bez insuliny). Kolorem zielonym oznaczono pozycjonowanie semaglutylu podawanego doustnie w ramach wnioskowanego wskazania.

Tab. 31. Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych.

Populacja	Komparator główny	Komparator dołączony
Chorzy nieskutecznie leczeni ≥2OAD	Inhibitory SGLT-2	Agoniści receptora GLP-1 (z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI ≥35 kg/m ²)
Chorzy nieskutecznie leczeni ≥1OAD i insuliną	Intensyfikacja leczenia insuliną	-

W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystyki wybranych komparatorów, tj. inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyny, kanagliflozyny, dapagliflozyny), agonistów receptora GLP-1 (semaglutylu podawanego podskórnie i dulaglutylu), insuliny NPH oraz insuliny glargine.

4.2 Charakterystyka inhibitorów SGLT2 (komparatory główne)

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystyki inhibitorów SGLT2: dapagliflozyny, kanagliflozyny i empagliflozyny, stanowiących **komparatory główne** dla analizowanego problemu decyzyjnego.

4.2.1 Dapagliflozyna

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dapagliflozyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Forxiga.⁵⁵

Tab. 32. Charakterystyka technologii alternatywnej - dapagliflozyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Forxiga®, tabletki powlekane, 1 tabletkę powlekaną: 5 mg lub 10 mg dapagliflozyny.</p> <p>Produkt Forxiga® dostępny jest w następujących opakowaniach: 5 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 tabl., 05909990975761, Rp, nrEU: EU/1/12/795/001 [Cukrzyca typu 2] • 14 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/001 [Cukrzyca typu 1] • 28 tabl., 05909990975778, Rp, nrEU: EU/1/12/795/002 [Cukrzyca typu 2] • 28 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/002 [Cukrzyca typu 1] • 30 tabl., 05000456055208, Rp, nrEU: EU/1/12/795/004 [Cukrzyca typu 2] • 30 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/004 [Cukrzyca typu 1] • 90 tabl., 05909990975808, Rp, nrEU: EU/1/12/795/005
--	--

	<p>[Cukrzyca typu 2]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/005 [Cukrzyca typu 1] • 98 tabl., 05909990975785, Rp, nrEU: EU/1/12/795/003 [Cukrzyca typu 2] • 98 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/003 [Cukrzyca typu 1] <p>10 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 tabl., 05909990975853, Rp, nrEU: EU/1/12/795/006 • 28 tabl., 05909990975860, Rp, nrEU: EU/1/12/795/007 • 30 tabl. (30 x 1), 05909990975884, Rp, nrEU: EU/1/12/795/009 • 90 tabl. (90 x 1), 05909990975891, Rp, nrEU: EU/1/12/795/010 • 98 tabl., 05909990975877, Rp, nrEU: EU/1/12/795/008
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK01
Substancja czynna	dapagliflozyna
Wskazanie	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.
Dawkowanie	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p>W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące sposobu podania zostały przedstawione w ChPL.</p>
Droga podania	Podanie doustne. Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2).</p> <p>SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie</p>

	<p>wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p> <p>Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą.</p> <p>Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
--	---

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny dapagliflozyny.

Tab. 33. Status rejestracyjny dapagliflozyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pierwsze pozwolenie: 12 listopada 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 28 sierpień 2017 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/795/001-010</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Cukrzyca typu 1</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI ≥ 27 kg/m², gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.</p> <p><u>Niewydolność serca</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności</p>

	serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.1.3 Przedawkowanie

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

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

4.2.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cukrzyca typu 2

W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo.

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tab. 34. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego	zakażenia grzybicze		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną)	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 1)	niedobór płynów wzmożone pragnienie	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2)	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia, suchość w ustach		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców			
Zaburzenia nerek i układu moczowego		dysuria, wielomocz	nykturia		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy, świąd narządów płciowych		
Badania laboratoryjne	-	zwiększony hematokryt [§] , obniżenie nerkowego klirensu	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia		

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia	początkowego, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie masy ciała		

4.2.2 Kanagliflozyna

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kanagliflozyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Invokana.⁵⁶

Tab. 35. Charakterystyka technologii alternatywnej - kanagliflozyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Invokana®, tabletki powlekane, 1 tabletkę powlekaną zawiera kanagliflozyna półwodną, 100 mg i 300 mg</p> <p>Invokana® dostępna jest w następujących opakowaniach:</p> <p>100 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 tabl., 05909991096090, Rp, nrEU: EU/1/13/884/001, • 30 tabl., 05909991096106, Rp, nrEU: EU/1/13/884/002, • 90 tabl., 05909991096137, Rp, nrEU: EU/1/13/884/003, • 100 tabl., 05909991096144, Rp, nrEU: EU/1/13/884/004, <p>300 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 tabl., 05909991096151, Rp, nrEU: EU/1/13/884/005, • 30 tabl., 05909991096168, Rp, nrEU: EU/1/13/884/006, • 90 tabl., 05909991096175, Rp, nrEU: EU/1/13/884/007, • 100 tabl., 05413868117073, Rp, nrEU: EU/1/13/884/008,
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy, leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny. Kod ATC: A10BK02.
Substancja czynna	kanagliflozyna
Wskazanie	<p>Produkt leczniczy Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań, • w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U pacjentów, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 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 pacjentów w wieku ≥ 75 lat, pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u innych pacjentów, u których zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko. U pacjentów 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</p>

	(sekretagogiem insuliny), np. sulfonilomocznik, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.
Droga podania	<p>Podanie doustne</p> <p>Produkt leczniczy Invokana należy przyjmować doustnie raz na dobę, najlepiej przed pierwszym posiłkiem dnia. Tabletki należy połykać w całości.</p> <p>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>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Transporter SGLT2, wyrażony w kanalikach nerkowych, w głównej mierze warunkuje wchłanianie zwrotne przesączanej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przesączanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RT_G) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 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 pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Działanie kanagliflozyny zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.</p> <p>W badaniach fazy 3 podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy), związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.</p> <p>Kanagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do dystalnych kanalików nerkowych poprzez hamowanie zależnego od SGLT2 zwrotnego wchłaniania glukozy i sodu, a tym samym zwiększając cewkowokłębuszkowe sprzężenie zwrotne, co jest powiązane ze zmniejszeniem ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego i zmniejszeniem hiperfiltracji w przedklinicznych modelach cukrzycy i badaniach klinicznych.</p>

4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny kanagliflozyny.

Tab. 36. Status rejestracyjny kanagliflozyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2018 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/13/884/001-008
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań, • w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

4.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.2.3 Przedawkowanie

Zasadniczo dobrze tolerowane były u zdrowych osób pojedyncze dawki do 1600 mg kanagliflozyny, a u pacjentów z cukrzycą 2 typu dawki kanagliflozyny 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. Kanagliflozyna była usunięta w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się, aby kanagliflozyna była usuwana podczas dializy otrzewnowej.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania kanagliflozyny oceniano u 22 645 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym u 13 278 pacjentów leczonych kanagliflozyną i 9367 pacjentów leczonych komparatorem w 15 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3. i 4. fazy. W sumie leczono 10134 pacjentów w dwóch dedykowanych badaniach sercowo-naczyniowych przy średnim czasie ekspozycji wynoszącym 149 tygodni (223 tygodnie w badaniu CANVAS i 94 tygodnie w badaniu CANVAS-R), a także leczono 8114 pacjentów w 12 podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach klinicznych 3. i 4. fazy ze średnim czasem ekspozycji wynoszącym 49 tygodni. W badaniu dotyczącym wpływu na nerki średni

czas ekspozycji u łącznie 4397 pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek wynosił 115 tygodni.

Podstawową ocenę bezpieczeństwa i tolerancji przeprowadzono w zbiorczej analizie (n = 2313) czterech 26-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (monoterapia i terapia skojarzona z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem oraz metforminą i pioglitazonem). Najczęściej zgłaszanymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi były hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy, zakażenie dróg moczowych oraz wielomocz lub częstomocz. Reakcjami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia u $\geq 0,5\%$ wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w tych badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy (0,7% kobiet) i zapalenie żołądki lub zapalenie żołądka i napletka prącia (0,5% mężczyzn). Dokonano dodatkowych analiz bezpieczeństwa (włączając dane długoterminowe) z danych z całego programu kanagliflozyny (badania z placebo i z aktywną kontrolą), aby ocenić zgłoszone objawy niepożądane w celu identyfikacji działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w poniższej tabeli wynikają ze zbiorczej analizy badań z kontrolą placebo i czynnym komparatorem opisanych powyżej. Dołączono również działania niepożądane kanagliflozyny stwierdzone na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano zgodnie z częstością występowania oraz klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Tab. 37. Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo^a i czynnym komparatorem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenie pasożytnicze	
Bardzo często	kandydoza sromu i pochwy
Często	zapalenie żołądki lub zapalenie żołądka i napletka prącia, zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicy moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Nieznana	martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem
Niezbyt często	odwodnienie
Rzadko	cukrzycowa kwasica ketonowa

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	zaparcie, pragnienie, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często Rzadko	nadwrażliwość na światło, wysypka, pokrzywka obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	załamania kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często Niezbyt często	wielomocz lub częstomocz niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów)
Badania diagnostyczne	
Często Niezbyt często	dyslipidemia, zwiększony hematokryt zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia fosforanów we krwi
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Niezbyt często	amputacje kończyn dolnych (głównie palców i śródstopia) szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca

4.2.3 Empagliflozyna

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące empagliflozyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Jardiance.⁵⁷

Tab. 38. Charakterystyka technologii alternatywnej - empagliflozyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Jardiance®, tabletki powlekane, każda tabletkę zawiera empagliflozynę Produkt Jardiance® jest dostępny w następujących opakowaniach: 10 mg: <ul style="list-style-type: none"> • 7 tabl., 05909991138479, Rp, nrEU: EU/1/14/930/010 • 10 tabl., 05909991138486, Rp, nrEU: EU/1/14/930/011 • 14 tabl., 05909991138493, Rp, nrEU: EU/1/14/930/012 • 28 tabl., 05909991138509, Rp, nrEU: EU/1/14/930/013 • 30 tabl., 05909991138516, Rp, nrEU: EU/1/14/930/014
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • 60 tabl., 05909991138523, Rp, nrEU: EU/1/14/930/015 • 70 tabl., 05909991138530, Rp, nrEU: EU/1/14/930/016 • 90 tabl., 05909991138547, Rp, nrEU: EU/1/14/930/017 • 100 tabl., 05909991138554, Rp, nrEU: EU/1/14/930/018 <p>25 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 tabl., 05909991138387, Rp, nrEU: EU/1/14/930/001 • 10 tabl., 05909991138394, Rp, nrEU: EU/1/14/930/002 • 14 tabl., 05909991138400, Rp, nrEU: EU/1/14/930/003 • 28 tabl., 05909991138417, Rp, nrEU: EU/1/14/930/004 • 30 tabl., 05909991138424, Rp, nrEU: EU/1/14/930/005 • 60 tabl., 05909991138431, Rp, nrEU: EU/1/14/930/006 • 70 tabl., 05909991138448, Rp, nrEU: EU/1/14/930/007 • 90 tabl., 05909991138455, Rp, nrEU: EU/1/14/930/008 • 100 tabl., 05909991138462, Rp, nrEU: EU/1/14/930/009
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy, leki hipoglikemizujące, z wyjątkiem insuliny, kod ATC: A10BK03
Substancja czynna	empagliflozyna
Wskazanie	<p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów 3 tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.</p> <p>Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii</p>
Droga podania	Podanie doustne. Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Należy połykać je w całości popijając wodą. W razie pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC ₅₀ wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych

	<p>tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.</p> <p>Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-B, ang. Homeostasis Model Assessment- B). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi. Glukozuria, natriureza i diureza osmotyczna obserwowane podczas 13 leczenia empagliflozyną mogą przyczynić się do poprawy wyników dotyczących zdarzeń sercowonaczyniowych.</p>
--	---

4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny empagliflozyny.

Tab. 39. Status rejestracyjny empagliflozyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019 Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/930/001-018
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną;

	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sie rocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

4.2.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.3.3 Przedawkowanie

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano żadnego działania toksycznego przy podawaniu jednorazowej dawki do 800 mg empagliflozyny (co odpowiada 32-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) zdrowym ochotnikom oraz wielokrotnym podawaniu dawek do 100 mg empagliflozyny (co odpowiada 4-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej) pacjentom z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna zwiększała wydalanie glukozy z moczem, zwiększając objętość wydalanego moczu. Zaobserwowane zwiększenie objętości moczu nie zależy od dawki i nie jest znaczące klinicznie. Nie ma doświadczenia w stosowaniu dawek powyżej 800 mg u ludzi.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie odpowiednie do stanu klinicznego pacjenta. Nie badano możliwości usuwania empagliflozyny drogą hemodializy.

4.2.3.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 15 582 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, z czego 10 004 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem, inhibitorami DPP-4 lub insuliną.

W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 3534 pacjentów, z których 1183 otrzymywało placebo, a 2351 - empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane - sklasyfikowane według grup układowonarządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA - zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo.

Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często (\geq

1/100 do < 1/10); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do < 1/100); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 40. Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna)			martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną)			cukrzycowa kwasica ketonowa	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd (uogólniony) wysypka	pokrzywka		obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia naczyniowe			zmniejszenie objętości płynów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększone oddawanie moczu	dyzuria		
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia lipidów w surowicy	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej, zwiększenie hematokrytu		

4.3 Charakterystyka agonistów GLP-1 (komparatory dodatkowe)

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystyki agonistów receptora GLP-1, tj. semaglutylidu podawanego podskórnie i dulaglutylidu, stanowiących **komparatory dodatkowe** dla analizowanego problemu decyzyjnego.

4.3.1 Semaglutyd (podawany podskórnie)

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące semaglutylidu podawanego podskórnie. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozempic.⁵⁸

Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej - semaglutyd podawany podskórnie.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Ozempic®, roztwór do wstrzykiwań Produkt Ozempic® jest dostępny w następujących opakowaniach (stężenie 1,34 mg/ml): 0,25 mg: <ul style="list-style-type: none"> • 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, 05909991389901, Rp, nrEU: EU/1/17/1251/002; 0,5 mg: <ul style="list-style-type: none"> • 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, 05909991389918, Rp, nrEU: EU/1/17/1251/003 • 3 wstrzykiwacze 1,5 ml + 12 igieł NovoFine Plus, Rp, nrEU: EU/1/17/1251/004 1 mg: <ul style="list-style-type: none"> • 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, 05909991389956, Rp, nrEU: EU/1/17/1251/005 • 3 wstrzykiwacze 3 ml + 12 igieł NovoFine Plus, Rp, nrEU: EU/1/17/1251/006.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06.
Substancja czynna	semaglutyd
Wskazanie	Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Dawkowanie	Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutylidu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli

	<p>glikemii.</p> <p>Dawka 0,25 mg semaglutytu nie jest dawką podtrzymującą. Dawki większe niż 1 mg na tydzień nie są zalecane.</p> <p>W przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionem dotychczasowe dawki metforminy i (lub) tiazolidynodionu mogą pozostać niezmienione.</p> <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii w przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliną.</p> <p>Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki produktu leczniczego Ozempic. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie produktem Ozempic i zmniejszono dawkę insuliny. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.</p>
Droga podania	<p>Produkt leczniczy Ozempic należy podawać raz na tydzień o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <p>Produkt leczniczy Ozempic należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmienić bez dostosowywania dawki. Produktu leczniczego Ozempic nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.</p> <p>Dzień tygodnia, w którym odbywa się podanie leku można w razie konieczności zmienić, o ile czas pomiędzy podaniem dwóch dawek wynosi co najmniej 3 dni (więcej niż 72 godziny). Po dokonaniu wyboru nowego dnia podawania, należy kontynuować podawanie produktu raz na tydzień.</p> <p>Szczegółowe wskazówki dotyczące stosowania zostały przedstawione w ChPL.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.</p> <p>GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.</p> <p>Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu.</p> <p>Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.</p>

	<p>Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach.</p> <p>W badaniach klinicznych semaglutyd wywierał korzystny wpływ na stężenie lipidów w osoczu, obniżał skurczowe ciśnienie krwi oraz zmniejszał stan zapalny. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.</p>
--	--

4.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny semaglutylu.

Tab. 42. Status rejestracyjny semaglutylu podawanego podskórnie

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 lutego 2018 Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1251/002-006
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sie rocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

4.3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.1.3 Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych odnotowano przypadki przedawkowania pojedynczej dawki do 4 mg i do 4 mg w ciągu tygodnia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań.

Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania semaglutylu. W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie objawowe w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Może istnieć konieczność przedłużenia obserwacji i leczenia objawów z uwagi na długi okres półtrwania semaglutylu wynoszący około 1 tygodnia.

4.3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ośmiu badaniach klinicznych fazy IIIa semaglutyd otrzymywało 4792 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi w czasie badań klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często). Objawy te były zwykle łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych we wszystkich badaniach klinicznych fazy IIIa u pacjentów z cukrzycą typu 2 (co opisano dokładniej w punkcie 5.1). Częstość działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczych danych z badań fazy IIIa, wykluczając badanie kliniczne oceniające incydenty sercowo-naczyniowe.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o tej samej częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

Tab. 43. Działania niepożądane pochodzące z długotrwałych, kontrolowanych badań fazy IIIa, w tym z badania oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika	hipoglikemia podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka		powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej		
Zaburzenia serca			przyspieszenie częstości akcji serca	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, zaparcie, dyspepsja, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, odbijanie się, nadmierne wytwarzanie gazów		

Klasyfikacja układów na rządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
		jelitowych		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	reakcje w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zmniejszenie masy ciała		

4.3.2 Dulaglutyd

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dulaglutylu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Trulicity.⁵⁹

Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej - dulaglutyd.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<p>Trulicity®, roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Produkt Trulicity®, jest dostępny w następujących opakowaniach:</p> <p>0,75 mg/0,5 ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, 05909991219130, Rp, nrEU: EU/1/14/956/001; • 4 wstrzykiwacze 0,5 ml, 05909991219116, Rp, nrEU: EU/1/14/956/002; • 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, 05909991219123, Rp, nrEU: EU/1/14/956/004 ; • 12 amp.-strzyk. 0,5 ml, 05909991219147, Rp, nrEU: EU/1/14/956/005 ; • 12 wstrzykiwaczy 0,5 ml, 05909991219154, Rp, nrEU: EU/1/14/956/003; <p>1,5 mg/0,5 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, 05909991219161, Rp, nrEU: EU/1/14/956/006; • 4 wstrzykiwacze 0,5 ml, 05909991219185, Rp, nrEU: EU/1/14/956/007; • 12 wstrzykiwaczy 0,5 ml, 05909991219208, Rp, nrEU: EU/1/14/956/008; <p>3 mg/0,5 ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, 08594012697638, Rp, nrEU: EU/1/14/956/011;
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • 4 wstrzykiwacze 0,5 ml, Rp, nrEU: EU/1/14/956/012; • 12 wstrzykiwaczy 0,5 ml, Rp, nrEU: EU/1/14/956/013; <p>4,5 mg/0,5 ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, 08594012697645, Rp, nrEU: EU/1/14/956/014; • 4 wstrzykiwacze 0,5 ml, Rp, nrEU: EU/1/14/956/015; • 12 wstrzykiwaczy 0,5 ml, Rp, nrEU: EU/1/14/956/016.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny, Kod ATC: A10BJ05
Substancja czynna	dulaglutyd
Wskazanie	<p>Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Dawkowanie	<p><u>W monoterapii</u> Zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu.</p> <p><u>W leczeniu uzupełniającym</u> Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu. U osób szczególnie wrażliwych można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.</p> <p>W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, metforminą i (lub) pioglitazonem można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), metforminą i (lub) inhibitorem SGLT2 można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego do aktualnie stosowanego schematu leczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliny, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Nie jest konieczne samodzielne kontrolowanie przez pacjenta stężenia glukozy we krwi podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity. Samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu skorygowania dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie produktem Trulicity i zmniejszono dawkę insuliny. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.</p>
Droga podania	Produkt leczniczy Trulicity należy wstrzykiwać podskórnym w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy podawać dożylnie ani

	<p>domięśniowo.</p> <p>Dawkę można podać o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub między posiłkami.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu, należy ją podać możliwie najszybciej, jeśli do wyznaczonego terminu kolejnego wstrzyknięcia pozostało co najmniej 3 dni (72 godziny). Jeśli termin następnego wstrzyknięcia wypada za mniej niż 3 dni (72 godziny), pominiętą dawkę należy opuścić, a następną podać w wyznaczonym dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania raz w tygodniu.</p> <p>W razie potrzeby można zmienić wyznaczony w tygodniu dzień podawania produktu, o ile ostatnią dawkę wstrzyknięto co najmniej 3 dni (72 godziny) wcześniej.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Częsteczka składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej immunoglobuliny G4 (IgG4) poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutylu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37). Ze względu na rozkład cząsteczki przez DPP-4 i klirens nerkowy, okres półtrwania naturalnego GLP-1 wynosi 1,5-2 minuty. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, dulaglutyd jest odporny na rozkład przez DPP-4. Jego cząsteczka jest duża, co powoduje, że związek jest wolniej wchłaniany, a wartość klirensu nerkowego mniejsza. Dzięki tym cechom uzyskano preparat rozpuszczalny i wydłużono okres półtrwania do 4,7 dnia, a produkt może być podawany we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. Poza tym cząsteczkę dulaglutylu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcy i zmniejszyć immunogeny potencjał produktu.</p> <p>Dulaglutyd wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku zwiększonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny. Dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Dulaglutyd hamuje także tempo opróżniania żołądka.</p>

4.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny dulaglutylu.

Tab. 45. Status rejestracyjny dulaglutylu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 sierpnia 2019 Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/956/001-016.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

4.3.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.3 Przedawkowanie

Do skutków przedawkowania dulaglutylu obserwowanych w badaniach klinicznych należały zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego i hipoglikemia. W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające, zależnie od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta.

4.3.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zakończonych badaniach fazy II i fazy III, przeprowadzonych w celu początkowej rejestracji dulaglutylu w dawkach 0,75 mg i 1,5 mg, 4 006 pacjentów stosowało dulaglutyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu hipoglikemizującym. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunka. Na ogół działania te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter. Wyniki długoterminowego badania oceniającego wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w którym 4949 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej dulaglutyd i następnie poddano obserwacji o medianie czasu wynoszącej 5,4 roku były zgodne z powyższymi obserwacjami.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zostały zidentyfikowane na podstawie oceny danych zebranych w czasie trwania badań klinicznych fazy II i fazy III, długoterminowego badania oceniającego wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz zgłoszeń otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane zostały ujęte w poniższej tabeli według określeń preferowanych w słowniku MedDRA oraz klasyfikacji

układów i narządów, zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: od $\geq 1/100$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$ i częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającą się częstością. Częstość występowania zdarzeń obliczono na podstawie ich częstości występowania w badaniach rejestracyjnych fazy II i fazy III.

Tab. 46. Działania niepożądane u chorych stosujących dulaglutyd.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną, glimepirydem, metforminą lub metforminą i glimepirydem)	hipoglikemia (w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem)	odwodnienie		
Zaburzenie żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha	ostabienie apetytu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia, rozdęcie jamy brzusznej, refluks żołądkowo-przetykowy, odbijanie się		ostre zapalenie trzustki	niemechaniczna niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				obrzęk naczynioruchowy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	odczyny w miejscu wstrzyknięcia		
Badania diagnostyczne		tachykardia zatokowa, blok przedsionkowokomorowy pierwszego stopnia			

5 Efekty zdrowotne

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

- kontrola glikemii
 - zmiana HbA_{1c};
 - zmiana FPG;
 - zmiana SMPG;
 - zmiana skoków glikemii po posiłku;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7%;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} ≤6%;
 - odsetek pacjentów z HbA_{1c} <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze;
 - odsetek pacjentów z redukcją HbA_{1c} o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3%;
- masa ciała
 - zmiana masy ciała;
 - zmiana BMI;
 - zmiana obwodu talii;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%;
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy
 - zmiana DBP;
 - zmiana SBP;
- gospodarka lipidowa
 - zmiana TC;
 - zmiana LDL;
 - zmiana HDL;
 - zmiana TG;
- jakość życia.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane w badaniach pierwotnych punkty końcowe w tym m.in. epizody hipoglikemii.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. Wartości HbA_{1c} pozwalają zatem na ocenę skuteczności terapii, na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii

przeciwcukrzycowej u chorego. Związek HbA_{1c} z punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta został udowodniony w oparciu o długookresowe badania z randomizacją.^{60,61}

Zgodnie z wytycznymi ADA/EASD, związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA_{1c}) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii.^{36,37}

W randomizowanym badaniu klinicznym *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), obejmującym chorych z cukrzycą typu 2, wykazano, że terapia intensywna, mająca na celu uzyskanie niższych docelowych wartości glikemii (HbA_{1c}), związana była ze zmniejszeniem ryzyka późnych powikłań cukrzycy w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. W przypadku terapii intensywnej wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko powikłań mikronaczyniowych niż u chorych leczonych konwencjonalnie, skorelowane z niższym poziomem hemoglobiny glikowanej.⁶⁰ W ramach analizy post hoc badania wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.⁶¹

Chorym z cukrzycą typu 2 bardzo często towarzyszy otyłość. Jest ona czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz zwiększa ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.^{62,63} Przyrostowi masy ciała sprzyja terapia insuliną, konieczna po pewnym czasie u większości pacjentów. Dążenie do normalizacji masy ciała jest podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. Najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe (tj. pochodne sulfonilomocznika albo insulina) sprzyjają wzrostowi masy ciała, utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii. Metaboliczne powikłania otyłości, wiążą się z istotnym ryzykiem rozwoju miażdżycy, choroby wieńcowej i zawału serca. Z tego względu przy wyborze terapii może być istotny wpływ leczenia na masę ciała.⁶²

Rola indywidualizacji terapii podkreślana jest m.in. w polskich wytycznych PTD 2021. Istotną rolę odgrywa również stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualnych konsekwencji.¹⁸

Należy podkreślić, że obserwacja klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak np.: przeżycie całkowite czy odsetek wyleczeń, albo nie jest możliwe albo wymaga wieloletnich obserwacji, które wykluczałyby dostęp chorych do skutecznych terapii w tym okresie.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:

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

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

Tab. 47. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Chorzy z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 5. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 6. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu.
Interwencja (I)	Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®, ██████████)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2OAD: <ul style="list-style-type: none"> o inhibitory SGLT-2 (komparator główny), o agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI ≥ 35 kg/m²); • u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1OAD i insuliną;

Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> o intensyfikacja leczenia insuliną <p>Ocena skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> o zmiana HbA1c; o zmiana FPG; o zmiana SMPG; o zmiana skoków glikemii po posiłku; o odsetek pacjentów z HbA1c <7%; o odsetek pacjentów z HbA1c ≤6%; o odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze; o odsetek pacjentów z redukcją HbA1c o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3%; • masa ciała <ul style="list-style-type: none"> o zmiana masy ciała; o zmiana BMI; o zmiana obwodu talii; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%; • wpływ na układ sercowo-naczyniowy <ul style="list-style-type: none"> o zmiana DBP; o zmiana SBP; • gospodarka lipidowa <ul style="list-style-type: none"> o zmiana TC; o zmiana LDL; o zmiana HDL; o zmiana TG; • jakość życia. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łagodne; • poważne zdarzenia niepożądane łagodne; • zgony; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • poszczególne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Populacja wnioskowana obejmuje chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 roku²⁹ opcją preferowaną w ramach I etapu leczenia cukrzycy typu 2 jest metformina. Etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 obejmuje dwie opcje:

- dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- γ (terapia dwulekowa);
- zastosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ (terapia trójlekowa).

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

Agoniści PPAR- γ i inhibitory DPP-4 nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji oraz istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, leki z tych grup **nie zostały uwzględnione jako leki dodawane do terapii po nieskuteczności monoterapii metforminą**.

Wskazanie refundacyjne **inhibitorów SGLT2** (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) i **agonistów receptora GLP-1** (semaglutyd, dulaglutyd) obejmuje chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy, a więc w praktyce klinicznej leki te nie będą kolejnym etapem terapii po nieskuteczności metforminy w monoterapii, a tym samym schematy MET+SGLT2 lub MET+GLP-1 **nie będą stanowiły terapii bazowej dla populacji wnioskowanej w zakresie chorych leczonych uprzednio dwoma lekami przeciwcukrzycowymi**.

Biorąc pod uwagę wytyczne oraz refundowane wskazania leków dostępnych w Polsce u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii na metforminie stosowane mogą być:

- pochodna sulfonilomocznika,
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza),
- insulina bazowa.

Inhibitor α -glukozydazy refundowany w Polsce stanowi **akarboza**. Jej sprzedaż stanowiła ok. 3,9% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 3,1% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży aptecznej w okresie styczeń-grudzień 2019^{Błąd! Nie zdefiniowano zakładu.}). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).¹⁸ W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, **a w skojarzeniu z MET u 0,6%**. Dodatkowo, zgodnie z treścią zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce klinicznej akarboza będzie stosowana po nieskuteczności metforminy w monoterapii jedynie w bardzo ograniczonym zakresie, a zatem schematu MET+akarboza **nie uwzględniono jako terapii bazowej dla populacji**

wnioskowanej w zakresie chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne oraz dostęp do leczenia w Polsce przyjęto, że **główną ścieżką terapeutyczną w praktyce klinicznej będzie dodanie pochodnej sulfonylomocznika po nieskuteczności metforminy w monoterapii, a tym samym przyjęto, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obejmuje upraszczająco chorych leczonych MET+SUL.**

Analogiczne podejście zostało przyjęte we wniosku refundacyjnym dla semaglutylu (Ozempic®) z 2019 r.⁶⁴ Analizy formalnie obejmowały populację chorych nieskutecznie leczonych MET+SUL, podczas gdy strategię wyszukiwania badań rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej metforminą. Poprzednie analizy dla semaglutylu przyczyniły się do pozytywnej rekomendacji w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika z HbA1c $\geq 8\%$, z BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, oraz do refundacji leku w populacji chorych z cukrzycą typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 48 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.⁴⁶

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej									
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990915613	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74
	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990238323	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990347124	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990348121	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Polhum in Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022921	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Polhum in Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023027	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Polhum in Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023126	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Polhum in Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023324	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990237920	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990914715	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fid. a 10 ml	05909991378059	66,99	70,34	80,39	63,92	ryczałt	19,67
	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991306298	111,13	116,69	129,35	95,88	ryczałt	37,47

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991429171	173,26	181,92	198,58	191,76	ryczałt	14,82
	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	115,94	121,74	134,40	95,88	ryczałt	42,52
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981	117,56	123,44	136,10	95,88	ryczałt	44,22
	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	77,00	80,85	90,90	63,92	ryczałt	30,18
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	115,51	121,29	133,95	95,88	ryczałt	42,07
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	72,00	75,60	85,65	63,92	ryczałt	24,93
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	108,00	113,40	126,06	95,88	ryczałt	34,18
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	05909990617197	108,15	113,56	126,22	95,88	ryczałt	34,34
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990853014	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852314	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852017	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990852116	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66
	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15
	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26
	Polhum N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022525	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Polhum R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022822	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990348923	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990915019	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	173,03	181,68	198,34	191,76	ryczałt	14,58
	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fid. a 10 ml	05909990005482	57,67	60,55	70,59	63,92	ryczałt	9,87

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40
	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	84,24	88,45	101,11	95,88	ryczałt	9,23
	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	133,10	95,88	ryczałt	41,22
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny									
Insulinum degludecum	Tresiba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991107864	224,21	235,42	252,21	183,56	30%	123,72
	Tresiba Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909991107833	186,84	196,18	211,84	152,97	30%	104,76
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	151,20	158,76	174,42	152,97	30%	67,34
Insulinum detemium	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	186,30	195,62	211,28	152,97	30%	104,20
Insulinum glargine	Abasagar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	91,78

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Lantus, rozbwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/Click Star)	05909990895717	171,72	180,31	195,97	152,97	30%	88,89
	Lantus, rozbwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	171,72	180,31	195,97	152,97	30%	88,89
	Toujeo, rozbwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	528,44	458,91	30%	207,20
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765430	11,73	12,32	14,58	7,48	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05903792661600	17,60	18,48	21,62	11,21	ryczałt	4,80
	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765386	8,80	9,24	11,00	5,61	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	05903792661563	17,60	18,48	21,62	11,21	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765409	22,68	23,81	29,83	29,83	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	05903792661587	12,31	12,93	16,77	14,95	ryczałt	4,08
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	7,58	7,96	10,22	7,48	ryczałt	10,30
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	11,37	11,94	15,08	11,21	ryczałt	16,75
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	10,47	10,99	14,48	12,71	ryczałt	16,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	15,70	16,49	20,98	19,07	ryczałt	6,78
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	22,33	23,45	29,47	29,47	ryczałt	10,30
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	5,65	5,93	8,19	7,48	ryczałt	13,61
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	11,86	12,45	16,29	14,95	ryczałt	8,59
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	17,14	18,00	23,02	22,43	ryczałt	13,61
	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	120 tabl.	05909991352417	11,17	11,73	15,57	14,95	ryczałt	6,40
	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	60 tabl.	05909991352400	3,21	3,37	4,54	3,74	ryczałt	5,02
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698141	6,40	6,72	8,98	7,48	ryczałt	5,94
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698172	8,56	8,99	12,13	11,21	ryczałt	7,07
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698257	18,98	19,93	25,42	25,42	ryczałt	4,97
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698271	4,74	4,98	6,97	6,36	ryczałt	5,99
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	9,49	9,96	13,45	12,71	ryczałt	6,40
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	14,58	15,31	19,80	19,07	ryczałt	3,91
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	5,51	5,79	7,78	6,36	ryczałt	4,54
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	31,50	33,08	36,92	14,95	ryczałt	5,39
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05903060614406	15,60	16,38	18,64	7,48	ryczałt	3,82
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990078943	23,40	24,57	27,71	11,21	ryczałt	4,00
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990078950	5,40	5,67	7,93	7,48	ryczałt	4,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	4,00	4,20	6,19	6,19	ryczałt	4,12
	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	20,52	21,55	27,57	27,57	ryczałt	5,44
	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990079001	22,14	23,25	29,27	29,27	ryczałt	3,81
	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990079025	5,71	6,00	8,26	7,48	ryczałt	3,94
	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990079032	10,26	10,77	14,61	14,61	ryczałt	4,81
	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	15,39	16,16	21,18	21,18	ryczałt	4,62
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	3,79	3,98	5,16	3,74	ryczałt	25,17
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768	5,28	5,54	7,53	6,36	ryczałt	14,36
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990213436	15,70	16,49	20,98	19,07	ryczałt	19,70
	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990654598	11,71	12,30	14,56	7,48	ryczałt	3,65
	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991032913	23,43	24,60	28,44	14,95	ryczałt	3,20
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	7,87	8,26	9,43	3,74	ryczałt	6,40
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	15,55	16,33	18,59	7,48	ryczałt	6,40
	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	23,33	24,50	27,65	11,21	ryczałt	3,98
	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	9,02	9,47	11,23	5,61	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	18,04	18,94	22,08	11,21	ryczałt	4,80
	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	44,71	46,95	52,97	29,91	ryczałt	4,62
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	11,18	11,74	14,00	7,48	ryczałt	4,37
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	23,36	24,53	28,37	14,95	ryczałt	5,99
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	5,79	6,08	7,25	3,74	ryczałt	10,28
	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	33,53	35,21	40,23	22,43	ryczałt	16,69
	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	8,38	8,80	10,56	5,61	ryczałt	8,89
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	30 tabl.	05909991271756	12,61	13,24	15,50	7,48	ryczałt	14,31
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	05909991271763	25,23	26,49	30,33	14,95	ryczałt	19,64
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	05909991271695	6,31	6,63	7,80	3,74	ryczałt	8,82
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	05909991271701	12,61	13,24	15,50	7,48	ryczałt	14,07
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	05909991271732	9,46	9,93	11,69	5,61	ryczałt	29,46
	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	05909991271749	18,92	19,87	23,01	11,21	ryczałt	9,72
	Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765423	5,40	5,67	7,93	7,48	ryczałt
Avamina, tabl. powł., 500 mg		30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765379	2,59	2,72	3,89	3,74	ryczałt	3,35

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765393	4,32	4,54	6,53	6,36	ryczałt	3,37
	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306	9,50	9,98	13,47	12,71	ryczałt	3,96
	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248	5,67	5,95	8,21	7,48	ryczałt	3,93
	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,99	4,19	5,36	3,74	ryczałt	4,82
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751	7,80	8,19	9,36	3,74	ryczałt	8,82
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990213429	11,70	12,29	14,05	5,61	ryczałt	11,64
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	11,38	11,95	15,78	14,95	ryczałt	4,03
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05909990933198	16,84	17,68	22,70	22,43	ryczałt	5,07
	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,58	7,96	10,22	7,48	ryczałt	5,94
	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	10,47	10,99	14,48	12,71	ryczałt	4,97
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	3,94	4,14	6,40	6,40	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,00	2,10	3,27	3,27	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,02	3,17	5,17	5,17	ryczałt	3,20
	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990462018	2,81	2,95	4,12	3,74	ryczałt	3,58
	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990928019	4,75	4,99	6,98	6,36	ryczałt	3,82
	Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990495115	2,81	2,95	4,12	3,74	ryczałt	3,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt. (8 blist,po 15 szt.)	05909990221028	22,36	23,48	29,50	29,50	ryczałt	6,40
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist,po 15 szt.)	05909990220984	5,59	5,87	8,14	7,48	ryczałt	3,86
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (4 blist,po 15 szt.)	05909990220991	11,18	11,74	15,58	14,95	ryczałt	3,83
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (6 blist,po 15 szt.)	05909990221004	16,77	17,61	22,63	22,43	ryczałt	5,00
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt. (12 blist,po 10 szt.)	05909990457236	11,19	11,75	15,59	14,95	ryczałt	3,84
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (2 blist,po 15 szt.)	05909990457212	3,19	3,35	4,52	3,74	ryczałt	3,98
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist,po 10 szt.)	05909990457229	5,59	5,87	8,14	7,48	ryczałt	3,86
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	04013054024331	8,39	8,81	11,95	11,21	ryczałt	3,94
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt. (8 blist,po 15 szt.)	05909990457335	19,07	20,02	25,51	25,42	ryczałt	5,53
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (2 blist,po 15 szt.)	05909990457311	4,75	4,99	6,98	6,36	ryczałt	3,82
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	05909990457328	9,45	9,92	13,42	12,71	ryczałt	3,91
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	04013054024348	14,31	15,03	19,52	19,07	ryczałt	4,53
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika									
Gliclazidum	Glicazon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41
	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	05909990359912	8,86	9,30	10,96	5,49	ryczałt	8,67
	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991216023	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41
	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909990443017	20,90	21,95	24,32	8,23	ryczałt	19,29
	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	05909990911127	13,50	14,18	16,55	8,23	ryczałt	11,52
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224	12,96	13,61	15,98	8,23	ryczałt	10,95
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231	19,44	20,41	23,72	12,35	ryczałt	16,17
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100	14,04	14,74	17,11	8,23	ryczałt	12,08
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131	28,08	29,48	33,47	16,46	ryczałt	23,41
	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	05909991267230	19,39	20,36	23,67	12,35	ryczałt	16,12
	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	05909991004002	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	05909991004026	17,82	18,71	22,02	12,35	ryczałt	14,47
	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991256548	9,18	9,64	12,01	8,23	ryczałt	6,98
	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991263171	18,36	19,28	23,27	16,46	ryczałt	13,21
	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299	12,92	13,57	15,93	8,23	ryczałt	10,90

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305	25,84	27,13	31,12	16,46	ryczałt	21,06
	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267186	8,91	9,36	11,73	8,23	ryczałt	6,70
	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991267193	17,82	18,71	22,70	16,46	ryczałt	12,64
	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648	8,75	9,19	11,56	8,23	ryczałt	6,53
	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991257392	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
	Symazide MR 60, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991257408	17,50	18,38	22,37	16,46	ryczałt	12,31
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990744817	4,61	4,84	6,09	4,12	ryczałt	5,17
	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczałt	5,50
	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012	12,96	13,61	16,92	12,35	ryczałt	9,37
	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,40
	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566082	4,10	4,31	5,56	4,12	ryczałt	4,64
	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566105	6,70	7,04	9,41	8,23	ryczałt	4,38
	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566129	9,61	10,09	13,40	12,35	ryczałt	5,85
	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566143	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097615	3,88	4,07	5,32	4,12	ryczałt	4,40	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909991097516	7,85	8,24	10,61	8,23	ryczałt	5,58
	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909991097417	11,55	12,13	15,44	12,35	ryczałt	7,89
	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909991097318	13,81	14,50	18,49	16,46	ryczałt	8,43
	Glidamid, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909990430543	6,32	6,64	9,01	8,23	ryczałt	3,98
	Glidamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909990430567	12,58	13,21	17,20	16,46	ryczałt	7,14
	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909990337453	2,97	3,12	4,37	4,12	ryczałt	3,45
	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909990337521	5,94	6,24	8,61	8,23	ryczałt	3,58
	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909990338078	8,91	9,36	12,67	12,35	ryczałt	5,12
	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909990338146	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist,po 10 szt.)	05909990338207	18,36	19,28	24,52	24,52	ryczałt	9,60
	Glimepiride Aurovitas, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991365790	5,64	5,92	8,29	8,23	ryczałt	3,26
	Glimepiride Aurovitas, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991365868	8,46	8,88	12,19	12,19	ryczałt	4,80
	Glimepiride Aurovitas, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991365936	11,28	11,84	15,83	15,83	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991075378	2,16	2,27	3,52	3,52	ryczałt	3,20
	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991075590	5,08	5,33	7,71	7,71	ryczałt	3,20
	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991075798	6,48	6,80	10,11	10,11	ryczałt	4,80
	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991075996	10,15	10,66	14,65	14,65	ryczałt	6,40
	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085903	3,11	3,27	4,52	4,12	ryczałt	3,60
	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085927	5,68	5,96	8,33	8,23	ryczałt	3,30
	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085934	8,55	8,98	12,28	12,28	ryczałt	4,80
	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085941	11,53	12,11	16,10	16,10	ryczałt	6,40
	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570348	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20
	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570355	5,57	5,85	8,22	8,22	ryczałt	3,20
	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570362	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80
	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573196	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570379	17,81	18,70	23,93	23,93	ryczałt	9,60

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990791712	5,35	5,62	6,87	4,12	ryczałt	5,95
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza									
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	13,28	13,94	18,23	18,23	30%	5,47
	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386	7,45	7,82	10,41	9,12	30%	4,03
	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990285518	13,28	13,94	18,23	18,23	30%	5,47
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990285419	7,45	7,82	10,41	9,12	30%	4,03
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	05909990335541	22,36	23,48	29,12	27,35	30%	9,98
85.0, Hormony trzustki - glukagon									
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fid.	05909990693313	51,81	54,40	64,34	64,34	ryczałt	3,20
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny									
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991096106	160,38	168,40	184,94	178,14	30%	60,24
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991138509	146,99	154,34	170,38	166,26	30%	54,00
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1									
Dulaglutidum	Trulicity, roztw. do wstrz., 1,5 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	05909991219161	169,02	177,47	194,21	180,03	30%	68,19
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 0,25 mg	1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły	05909991389901	322,92	322,92	360,05	360,05	30%	108,02
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 0,5 mg	1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły	05909991389918	322,92	322,92	360,05	360,05	30%	108,02

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg	1 wstrz.po 3 ml + 4 igły	05909991389956	322,92	322,92	360,05	360,05	30%	108,02

7.2 Skład grupy doradczej

Założenia analizy, w tym wybór komparatorów oraz częstości chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej w składzie:

[Redacted text block containing names and affiliations of the advisory group members]

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylidu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych.	10
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	10
Tab. 3. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.	18
Tab. 4. Powikłania cukrzycowe.	21
Tab. 5. Charakterystyka chorych z cukrzycą (Witek 2012). ¹⁸	24
Tab. 6. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ). ²⁰	26
Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018. ²⁰	26
Tab. 8. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025. ²⁰	26
Tab. 9. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych NFZ). ²⁰	29
Tab. 10. Obciążenie cukrzycą w Polsce w 2019 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób). ²⁸	30
Tab. 11. Insuliny ludzkie i ich analogi.	34
Tab. 12. Mieszanki insulinowe.	35
Tab. 13. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania semaglutylidu w leczeniu cukrzycy typu 2.	57
Tab. 14. Przewidywana liczba wszystkich pacjentów leczonych $\geq 20AD$ lub $INS+\geq 10AD$	59
Tab. 15. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.	62
Tab. 16. Częstość powikłań cukrzycy przyjęte w analizie.	63
Tab. 17. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - analiza podstawowa.	64
Tab. 18. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz minimalny.	65
Tab. 19. Przewidywana liczba pacjentów w ramach dwóch subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - scenariusz maksymalny.	66
Tab. 20. Przewidywana liczba pacjentów w ramach obu subpopulacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach - podsumowanie.	67
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	68
Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	70
Tab. 23. Działania niepożądane pochodzące z długotrwałych, kontrolowanych badań fazy IIIa, w tym z badania oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.	71

Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.	74
Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	74
Tab. 26. Kalkulacja cen dla semaglutylidu podawanego doustnie.	76
Tab. 27. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.	78
Tab. 28. Rekomendacje refundacyjne dla doustnego semaglutylidu w analizowanym wskazaniu.	100
Tab. 29. Substancje czynne refundowane w Polsce (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. ⁴⁵).	103
Tab. 30. Porównanie wskazań refundacyjnych z grup inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 z wnioskowanym wskazaniem dla semaglutylidu stosowanego doustnie... ..	107
Tab. 31. Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylidu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych.	110
Tab. 32. Charakterystyka technologii alternatywnej - dapagliflozyna.	110
Tab. 33. Status rejestracyjny dapagliflozyny.	112
Tab. 34. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.	115
Tab. 35. Charakterystyka technologii alternatywnej - kanagliflozyna.	117
Tab. 36. Status rejestracyjny kanagliflozyny.	119
Tab. 37. Lista działań niepożądanych (MedDRA) z badań z kontrolą placebo ^a i czynnym komparatorem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.	120
Tab. 38. Charakterystyka technologii alternatywnej - empagliflozyna.	121
Tab. 39. Status rejestracyjny empagliflozyny.	123
Tab. 40. Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu... ..	126
Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej - semaglutyd podawany podskórnie.	127
Tab. 42. Status rejestracyjny semaglutylidu podawanego podskórnie.	129
Tab. 43. Działania niepożądane pochodzące z długotrwałych, kontrolowanych badań fazy IIIa, w tym z badania oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.	130
Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej - dulaglutyd.	131
Tab. 45. Status rejestracyjny dulaglutylidu.	134
Tab. 46. Działania niepożądane u chorych stosujących dulaglutyd.	136
Tab. 47. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	139
Tab. 48 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy. ⁴⁶	143

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy.	17
Rys. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii u chorych z wcześniej nieleczoną cukrzycą typu 2.	38
Rys. 3. Praktyczny algorytm farmakoterapii u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej metforminą.	39
Rys. 4. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii.	39
Rys. 5. Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ADA z 2020 r. ³¹	42
Rys. 6. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2. ³⁵	47
Rys. 7. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 wg wytycznych ADA/EASD - aktualizacja z 2019 r. ³⁷	50
Rys. 8. Odsetki chorych z określonym poziomem HbA1c - Witek 2012.	61
Rys. 9. Odsetki chorych z określonym poziomem BMI - Witek 2012.	62
Rys. 10. Kolejne etapy refundowanego leczenia cukrzycy w Polsce.	106
Rys. 11. Kolejne etapy refundowanego leczenia cukrzycy typu 2, u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w Polsce i spodziewane miejsce semaglutylu w ramach wnioskowanego wskazania.	109

Bibliografia

- ¹ World Health Organization. About Diabetes. <http://www.who.int/diabetes/en/> [dostęp 02.03.2021 r.]
- ² Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=1161&_tc=711FCE3BD2D9F683E223CC980CE764EE#defin [dostęp 02.03.2021 r.]
- ³ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10 www.icd10.pl/ [dostęp 02.03.2021 r.]
- ⁴ Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- ⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [dostęp 02.03.2021 r.]
- ⁶ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Diabetologia Praktyczna, 2019, 5(1), 1-110.
- ⁷ World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182> [dostęp: 01.03.2021 r.]
- ⁸ Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farm Pol 2009;65(6):425-38. http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10__postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [dostęp 02.03.2021 r.]
- ⁹ Cukrzyca. Rozpoznanie. Algorytm rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. [dostęp: 02.03.2021 r.]
- ¹⁰ Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). Farmacja Współczesna 2009; 2:36-41. http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/200901_Farmacja_002.pdf [dostęp 02.03.2021 r.]
- ¹¹ Kutra B. Niedocukrzenie (hipoglikemia). Medycyna Praktyczna. <http://cukrzyca.mp.pl/sytuacje-szczegolne/show.html?id=65984> [dostęp 02.03.2021 r.]
- ¹² Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837-53.
- ¹³ Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? Choroby Serca i Naczyń 2010;7(3):118-25.
- ¹⁴ Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. Medycyna Praktyczna 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [dostęp 02.03.2021 r.]
- ¹⁵ Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych- dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2-„Inertia Preventiva”. Medycyna Metaboliczna. 2010;14(1):43-8.

- ¹⁶ Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002;3(4):181-5.
- ¹⁷ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp: 02.03.2021 r.].
- ¹⁸ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małeckie M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- ¹⁹ AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf [dostęp 02.03.2021 r.].
- ²⁰ NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=45> [dostęp: 02.03.2021 r.].
- ²¹ Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf> [dostęp 02.03.2021 r.].
- ²² Dragowski P, Czyżewska U, Cekała E, Lange P, Zadykowicz R, Sójka A, Brzezińska J. Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2 (39) 2014. http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2014/2/167_2_39_2014.pdf [dostęp 02.03.2021 r.].
- ²³ Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Grylewicz 18. J, Sielicki P. Cukrzyca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014.
- ²⁴ Najwyższa Izba Kontroli. NIK o profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-profilaktyce-i-leczeniu-cukrzycy-typu-2.html> [dostęp 01.03.2021 r.].
- ²⁵ Kawalec P, Pilc A. Analiza kosztów leczenia powikłań cukrzycy poniesionych przez płatnika w Polsce w 2002 roku. *Diabetologia Praktyczna* 2004;5(1):9-14.
- ²⁶ Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli - profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. KZD.430.007.2017. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16361,vp,18887.pdf> [dostęp 01.03.2020 r.].
- ²⁷ World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [dostęp: 02.03.2021 r.].
- ²⁸ Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <http://www.healthdata.org/gbd> [dostęp: 01.03.2021 r.].
- ²⁹ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2021). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. *Diabetologia Praktyczna*, 2021, 7(1), 1-121.
- ³⁰ American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44(Supplement 1): S111-S124. https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S111 [dostęp 01.03.2021 r.].
- ³¹ Garber A. et al.: Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary; *Endocrine Practice* 2020;26(1).
- ³² National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015. Last updated: 16 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [dostęp: 01.03.2021 r.]
-

- ³³ National Institute for Health and Care Excellence. Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/algorithm-for-blood-glucose-lowering-therapy-in-adults-with-type-2-diabetes-pdf-2185604173> [dostęp: 01.03.2021 r.]
- ³⁴ National Institute for Health and Care Excellence. Managing blood glucose in adults with type 2 diabetes. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults> [dostęp: 01.03.2021 r.]
- ³⁵ Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020, 41, 255-323. <https://www.escardio.org/> [dostęp: 01.03.2021r.]
- ³⁶ Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4.
- ³⁷ Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. [Epub ahead of print]
- ³⁸ Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325. <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf> [dostęp 01.03.2021 r.]
- ³⁹ Lipscombe L., Butalia S., et al., Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2020; 44: 575-591. <https://guidelines.diabetes.ca/CDACPG/media/documents/2020/DC-Guidelines-2020-Pharm2-Update.pdf> [dostęp: 01.03.2021 r.]
- ⁴⁰ International Diabetes Federation, 2017. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> [dostęp 01.03.2021 r.]
- ⁴¹ International Diabetes Federation, 2013. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html> [dostęp 01.03.2021r.]
- ⁴² Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 21;166(4):279-290.
- ⁴³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017), Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. <https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf> [dostęp 02.03.2021 r.]
- ⁴⁴ Analiza wpływu na budżet. Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30x11), kod EAN: 5909990975884, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem

insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c \geq 8%. 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5925-36-2019-zlc> [dostęp 09.03.2021 r.]

⁴⁵ ChPL Rybelsus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 25.02.2021 r.]

⁴⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r> [dostęp 25.02.2021 r.]

⁴⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. <http://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 08.03.2021 r.]

⁴⁸ Scottish Medicine Consortium (SMC). Semaglutide (Rybelsus®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-rybelsus-abbreviated-smc2287/> [dostęp: 25.02.2021 r.]

⁴⁹ National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Semaglutide (Rybelsus®). <http://www.ncpe.ie/drugs/semaglutide-rybelsus-hta-id-20011/> [dostęp: 25.02.2021 r.]

⁵⁰ Haute Autorité de Santé (HAS). Semaglutide (Rybelsus®). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18787_RYBELSUS_PIC_INS_AvisDef_CT18787.pdf [dostęp: 25.02.2021 r.]

⁵¹ Zorginstituut Nederland. Semaglutide (Rybelsus®). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/06/04/gvs-advies-semaglutide-rybelsus-bij-de-behandeling-van-patienten-met-diabetes-mellitus-type-2> [dostęp: 25.02.2021 r.]

⁵² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp: 01.03.2021 r.]

⁵³ GlucaGen Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/43_GlucaGen_1_mg_HypoKit_proszek_i_rozp_do_sporz_roztw_do_wstrzyk_1_mg.pdf [dostęp 02.03.2021 r.]

⁵⁴ Uchwała Nr 14/2020/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-142020iv,6546.html> [dostęp: 01.03.2021 r.]

⁵⁵ Forxiga. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.03.2021 r.]

⁵⁶ Invokana. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.03.2021 r.]

⁵⁷ Jardiance. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.03.2021 r.]

⁵⁸ Ozempic. Charakterystyka Prroduktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.03.2021 r.]

⁵⁹ Trulicity. Charakterystyka Prroduktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 01.03.2021 r.]

⁶⁰ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

⁶¹ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

⁶² Sieradzki J i in. Cukrzyca. *Via Medica* 2006;tom I, wydanie I.

⁶³ Narkiewicz K i in. Diabetokardiologia. *Medycyna Praktyczna* 2004(94):30-3.

⁶⁴ AOTMiT. Zlecenie. Ozempic 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc> [dostęp 08.03.2021 r.]