

Analiza Problemu Decyzyjnego

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wersja 1.0
Kraków 2022

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 06 lipca 2022 r.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Opis problemu zdrowotnego.....	14
2.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11).....	14
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	15
2.3 Obraz kliniczny.....	15
2.4 Rozpoznanie	16
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	17
2.6 Epidemiologia	20
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	27
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	29
2.9 Aktualna praktyka kliniczna	30
2.9.1 Wytyczne kliniczne	43
2.9.2 Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce	54
2.1 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	54
3 Wybór populacji docelowej.....	56
4 Liczebność populacji docelowej	58
5 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).....	61
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	62
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	71
6 Rekomendacji agencji HTA	73
6.1 Rekomendacje AOTMiT	73
6.2 Rekomendacje zagraniczne	73
7 Dobór komparatorów.....	80
8 Dobór punktów końcowych	82
9 Zakres analiz.....	85
9.1 Analiza kliniczna.....	85
9.2 Analiza ekonomiczna	86

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	87
10	Załączniki.....	89
10.1	Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2.....	89
10.2	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	128
10.3	Wkład autorów w opracowanie raportu	131
	Spis Tabel.....	132
	Spis Wykresów.....	134
	Piśmiennictwo	135

Wykaz skrótów

AACE	<i>American Association Of Clinical Endocrinologists</i>
ABI	wskaźnik kostka-ramię (z ang. <i>ankle-brachial index</i>)
ACCORD	akronim od nazwy badania <i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ACE	<i>American College Of Endocrinology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADS	<i>Australian Diabetes Society</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System</i>)
ATP	adenozynotrójfosforan (z ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DPP-4	inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FPG	stężenia glukozy w osoczu na czczo (z ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. <i>Glucagon-like Peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotein</i>)
HOMA	model oceny homeostazy (z ang. <i>Homeostasis Model Assessment</i>)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

HR	ryzyko względne (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo (z ang. <i>impaired fasting glucose</i>)
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy (z ang. <i>impaired glucose tolerance</i>)
LAA	długodziałające analogi insuliny ludzkich (z ang. <i>long-acting insulin analogue</i>)
LADA	późno ujawniająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u osób dorosłych (z ang. <i>latent autoimmune diabetes in adults</i>)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>)
MACE	punkt końcowy obejmujący główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>major adverse cardiovascular endpoint</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGT	prawidłowa tolerancja glukozy (z ang. <i>normal glucose tolerance</i>)
NHS	<i>National Health Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NPH	insulina ludzka o pośrednim czasie działania
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>oral antidiabetics</i>)
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (z ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PESEL	Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPAR- γ	receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów γ (z ang. <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	<i>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</i>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RACGP	<i>The Royal Australian College of General Practitioners</i>
RAIA	analogi insuliny szybko działające
RHI	insuliny krótko działające
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SGLT-2	kotransporter sodowo-glukozowy (z ang. <i>Sodium-Glucose Transport Proteins Type 2</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
SU	poходna sulfonilomocznika (z ang. <i>sulfonylureas</i>)
TDD	całkowita dzienna dawka (z ang. <i>Total Daily Dose</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego raportu jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania w związku z oceną zasadności finansowania empagliflozyny (Jardiance®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2 wywołana jest postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny, rozwijającym się w warunkach insulinooporności i należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób przewlekłych. Do jej rozwoju u większości pacjentów dochodzi dopiero w momencie ekspozycji na niekorzystne czynniki, zwiększające poziom insuliny i insulinooporności, do których zalicza się nadwagę i otyłość, małą aktywność fizyczną czy nadciśnienie tętnicze.

W ponad połowie przypadków cukrzyca typu 2 przebiega bezobjawowo, co sprzyja rozwojowi powikłań i opóźnia moment postawienia diagnozy. Do typowych objawów cukrzycy zalicza się utrzymujący się podwyższony poziom glukozy we krwi, który powoduje zwykle wystąpienie objawów tj. wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność wynikające z odwodnienia oraz rzadziej chudnięcie. Do badań

przesiewowych w kierunku cukrzycy należy oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej lub oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Przebieg cukrzycy typu 2 jest dynamiczny i postępuje od dominującej insulinooporności poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β trzustki. W przebiegu choroby dochodzi do rozwoju licznych powikłań, które można sklasyfikować jako ostre i przewlekłe. Dzięki dostępności leków obniżających stężenie glukozy we krwi oraz licznych preparatów insuliny, powikłania ostre cukrzycy nie są dziś główną przyczyną śmiertelności, a najistotniejszy wpływ na rokowanie ma obecność powikłań sercowo-naczyniowych. Szacuje się, że zachorowanie na cukrzycę obniża oczekiwaną długość życia o około 8 lat, natomiast jednoczesne występowanie cukrzycy oraz przebycie udaru mózgu zwiększa tę utratę dwukrotnie.

W 2018 r. rozpowszechnienie cukrzycy w populacji polskiej wynosiło 9,1%, a zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce szacuje się na około 10,9 przypadków na 1 000 osób.

Oceniana interwencja

Empagliflozyna jest lekiem do stosowania doustnego, który był oceniany w próbie *EMPA-REG OUTCOME*, do której włączano chorych z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową. W badaniu tym wykazano 38% zmniejszenie ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz 32% zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny, a także 34% obniżenie ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca i 35% obniżenie ryzyka hospitalizacji w porównaniu do placebo.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Najnowsze wytyczne kliniczne, wydane po opublikowaniu wyników próby *EMPA-REG OUT-COME* wskazują empagliflozynę jako jedną z terapii przeciwcukrzycowych rekomendowanych w grupie chorych z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej.

Praktyka kliniczna, populacja docelowa i dobór komparatorów

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina lub jeśli lek ten nie jest tolerowany lub występują przeciwwskazania do jego zastosowania inne leki: inhibitory SGLT-2, pochodne sulfonilomocznika, leki inkretynowe (inhibitory DDP-4 lub agoniści receptora GLP-1) lub agonista PPAR-γ. Leczenie inhibitorami SGLT-2 może być wprowadzone na każdym etapie terapii i mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych. Dodatkowo wytyczne wskazują, że na każdym etapie leczenia możliwe jest również rozpoczęcie insulinoterapii.

Wytyczne wskazują, że inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi (*PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017*) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (*PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019*). Poza inhibitorami SGLT-2 w tej grupie pacjentów rekomenduje się zastosowanie głównie agoniści receptora GLP-1 (*PTD 2022, ADA 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017*), jednak inne leki również mogą być zastosowane (DPP-4: *ESC/EASD 2019*).

W Polsce finansowaniem objęte są inhibitory α-glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd), glukagon i insuliny (*MZ 21/06/2022*). Należy podkreślić, że zgodnie z zapisami refundacyjnymi flozyny (inhibitory SGLT-2) mogą być stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale przed włączeniem insuliny i leczonych już co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy oraz z wysokim HbA1c $\geq 8\%$. Powoduje to brak możliwości zastosowania flozyn w części populacji chorych z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których zapisy refundacyjne uniemożliwiają również zastosowanie innych klas zalecanych leków, np. agonistów receptora GLP-1.

W związku ze zmianami zapisów refundacyjnych nową łączną populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zapisy te wskazują, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciw cukrzycowy, chorych już stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c <8%. Stanowi to odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych z cukrzycą typu 2 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nieobjętych refundacją flozyn zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Komparatorem dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny i analogi insuliny. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej populacji nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają

odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (Higgins 2022).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. *Standard of Care*);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność kliniczna: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem); zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej); zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna);

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

niewydolność serca; zdarzenia mikronaczyniowe; hospitalizacje; kontrola glikemii; kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego; utrzymanie czynności nerek; jakość życia

o bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej

jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w populacji chorych zgodnej z wnioskiem.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia cukrzycy typu 2. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz

danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania empagliflozyny (Jardiance®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)

Cukrzyca zdefiniowana jest jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wywołaną poprzez defekt wydzielania lub działania insuliny. Na skutek długotrwałego utrzymywania się hiperglikemii w jej przebiegu dochodzi do uszkodzenia oraz zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, w tym serca, naczyń krwionośnych, nerek i oczu (*Sieradzki 2021*).

Zgodnie z klasyfikacją WHO cukrzyca opisywana jest kodem ICD-10 E11 (*ICD-10 2019*), a wg klasyfikacji ICD-11 kodem 5A11 (*ICD-11 2022*).

Z uwagi na etiologię schorzenia w klasyfikacji WHO wyróżniono cztery główne typy cukrzycy (tabela poniżej). Dodatkowo możliwe jest wyróżnienie dodatkowych typów cukrzycy – hybrydowych postaci cukrzycy oraz cukrzycy niesklasyfikowanej. Klasyfikacja ta umożliwia więc modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania jej etiologii (*Sieradzki 2021, WHO 2019*).

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy (*Sieradzki 2021, WHO 2019*).

Klasyfikacja	Charakterystyka
cukrzyca typu 1	<ul style="list-style-type: none"> spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki, którego przyczyną jest proces immunologiczny lub przyczyna nie jest znana (idiopatyczna), co zwykle doprowadza do bezwzględnej niedoboru insuliny,
cukrzyca typu 2	<ul style="list-style-type: none"> wywołana postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny rozwijającym się w warunkach insulinooporności,
cukrzyca o znanej etiologii	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca wywołana: defektami genetycznymi czynności komórek β trzustki lub działania insuliny, chorobami zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatiami, przez leki lub inne substancje chemiczne, zakażenia, inne zespoły genetyczne niekiedy związane z cukrzycą,
cukrzyca ciążowa lub cukrzyca w ciąży	<ul style="list-style-type: none"> diagnozowana w 2. lub 3. trymestrze ciąży.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Klasyfikacja	Charakterystyka
hybrydowe postacie cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> • hybrydowe postacie cukrzycy: <ul style="list-style-type: none"> – wolno rozwijająca się cukrzyca autoimmunologiczna u dorosłych – cukrzyca typu 2 z tendencją do występowania ketozy
cukrzyca niesklasyfikowana	<ul style="list-style-type: none"> • określenie czasowe stosowane w przypadku niejednoznacznego rozpoznania

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiopatogeneza cukrzycy typu 2 jest procesem złożonym, w którym istotne znaczenie mają interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, a także upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność o różnym nasileniu (*Sieradzki 2021*).

Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę (*PTD 2022, Sieradzki 2021*).

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę
<ul style="list-style-type: none"> • stan przedcukrzycowy – IFG 5,6-6,9 mmol/l lub IGT – glikemia w 120 min. po doustnym obciążeniu 75 mg glukozy (OGTT) 7,8-11,0 mmol/l; • nadwaga i otyłość (zwłaszcza typu brzuszego): BMI ≥ 25 kg/m² lub obwód talii > 80 cm u kobiet i > 94 cm u mężczyzn; • występowanie rodzinne cukrzycy wśród krewnych I stopnia; • niska aktywność fizyczna lub jej nagłe zaprzestanie; • przynależność do grupy etnicznej lub środowiskowej o zwiększonej predyspozycji do zachorowania na cukrzycę (Afroamerykanie, Latinoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy); • zespół policystycznych jajników; • cukrzyca ciążowa w wywiadzie; • urodzenie dziecka o masie ciała > 4 kg; • nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze krwi $\geq 140/90$ mmHg); • choroba układu sercowo-naczyniowego; • stężenie HDL < 40 mg/dl lub stężenie trójglicerydów > 150 mg/dl; • mukowiscydoza; • wiek > 45 lat.

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (z ang. *impaired fasting glucose*); IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*); OGTT – doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose tolerance test*).

2.3 Obraz kliniczny

Cechą wspólną wszystkich typów cukrzycy jest utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy we krwi, które powoduje zwykle wystąpienie objawów tj.: wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, a rzadziej także spadek masy ciała, kwasica ketonowa i śpiączka ketonowa czy zakażenia skóry lub układu moczowo-płciowego (*Sieradzki 2021, PTD 2022*). Należy jednak zauważyć, że objawy te występują stosunkowo częściej wśród chorych z cukrzycą typu 1 niż typu 2. Ponadto u większości chorych z cukrzycą typu 2, pomimo utrzymującej się hiper-glikemii choroba przebiega bezobjawowo (*Sieradzki 2021*).

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2.4 Rozpoznanie

Zgodnie z wytycznymi *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* (PTD) badania mające na celu wykrycie cukrzycy należy przeprowadzać raz do roku wśród pacjentów z grup ryzyka rozwoju cukrzycy (patrz tabela powyżej) niezależnie od ich wieku, a wśród osób powyżej 45. roku życia raz na trzy lata (PTD 2022).

Do badań tych należą oznaczenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w momencie występowania objawów choroby (glikemia przygodna) i na czczo oraz doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) (PTD 2022). Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej oznacza się za pomocą metod enzymatycznych z użyciem analizatora biochemicznego. Z kolei doustny test tolerancji glukozy wykonywany jest na czczo, 8-14 godzin po ostatnim posiłku, u osoby wypoczętej i po przespanej nocy, po 3 dniach spożywania przeciętnej diety o normalnej zawartości węglowodanów. Po pobraniu krwi żyłnej na czczo pacjent wypija w ciągu 5 minut 250-300 ml wody, w której rozpuszczono 75 g bezwodnej glukozy. Krew do badania pobiera się po 120 minutach oczekiwania, w czasie których pacjent powinien powstrzymać się od wykonywania wysiłku fizycznego, palenia tytoniu i spożywania dodatkowych posiłków (Sieradzki 2021).

Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg zaleceń PTD podsumowano poniżej:

Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej (PTD 2022).

Glikemia przygodna ^a	Glikemia na czczo ^b	Glikemia w 120. minucie testu OGTT wg WHO	Wartość HbA1c oznaczona metodą certyfikowaną w NGSP
≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)	70-99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo (NFG)	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)	
	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	
	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca*	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca*	≥ 6,5% (48 mmol/mol) → cukrzyca*

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

a oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku;

b oznaczona w próbce krwi pobranej 8-14 godzin od ostatniego posiłku;

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (z ang. *impaired fasting glucose*); NFG – prawidłowa glikemia na czczo (z ang. *normal fasting glucose*); IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*); NGSP – Narodowy Program Standaryzacji Glikohemoglobiny (z ang. *National Glycohemoglobin Standardization Program*); NGT – prawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *normal glucose tolerance*); OGTT – doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose tolerance test*).

W przypadku, gdy u chorego występują objawy cukrzycy należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej. W sytuacji braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l) cukrzycę można rozpoznać na podstawie dwukrotnego oznaczenia glikemii

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

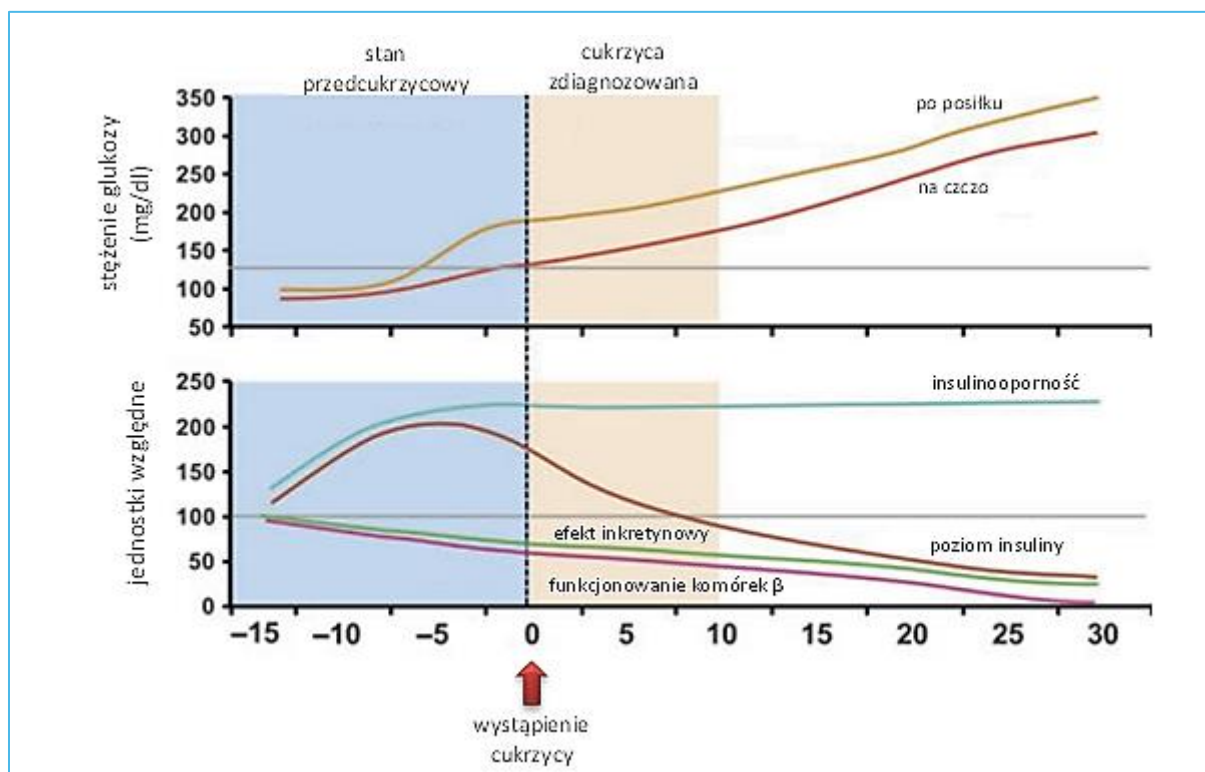
na czczo w godzinach porannych (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia) lub jednorazowego oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Dodatkowo należy wykonać doustny test obciążenia glukozą u osoby z uzasadnionym podejrzeniem nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, jeśli wynik jedno- lub dwukrotnego pomiaru glikemii na czczo wynosi 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) lub glikemii na czczo < 100 mg/dl (5,6 mmol/l), lub HbA1c < 6,5% (≥ 48 mmol/mol) (PTD 2022).

Zgodnie z opinią ekspertów PTD można uznać, że wartość glikemii na czczo, glikemii w 120. minucie OGTT i HbA1c w takim samym stopniu są podstawą do celów diagnostycznych, pomimo że wykrywają cukrzycę u różnych osób. W porównaniu z glikemią na czczo i HbA1c badanie glikemii w 120. minucie OGTT wykrywa większą liczbę osób z cukrzycą i stanami przedcukrzycowymi (PTD 2022).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o postępującym i dynamicznym przebiegu (Sieradzki 2021, Hupfeld 2016) (patrz wykres poniżej). U większości chorych pierwszym etapem choroby jest rozwój insulinoporności, która w początkowym etapie kompensowana jest poprzez zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, skutkujące hiperinsulinemią pozwalającą utrzymać relatywnie prawidłowe stężenie glukozy. U części chorych kompensacyjna hiperinsulinemia jest niewystarczająca i dochodzi u nich do rozwoju nieprawidłowej tolerancji glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*, IGT). Pomimo, iż stan ten u części z nich może być odwracalny, należy go traktować jako przejściowy etap w rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza wśród osób pochodzących z niektórych grup etnicznych (Hupfeld 2016). Ostatnim etapem rozwoju choroby jest całkowite wyczerpanie możliwości wydzielniczych komórek β trzustki (Sieradzki 2021).

Wykres 1. Przebieg naturalny cukrzycy typu 2 (za Tobin 2012, zmieniono).



Długotrwały stan niewyrównania metabolicznego w przebiegu cukrzycy typu 2 przyczynia się do rozwoju powikłań (Sieradzki 2021). Można podzielić je na ostre oraz przewlekłe, co opisuje tabela poniżej.

Tabela 4. Powikłania cukrzycy (Sieradzki 2021).

Powikłanie	Charakterystyka
Powikłania ostre	
kwasica i śpiączka ketonowa	<ul style="list-style-type: none"> ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znacznego niedoboru insuliny, których cechą charakterystyczną jest obecność ciał ketonowych w surowicy i moczu, który może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu; śmiertelność wynosi 5%;
zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny	<ul style="list-style-type: none"> ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, a w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny. Zwykle występuje on u chorych na cukrzycę typu 2, zwłaszcza w starszym wieku i u takich osób może być także pierwszą manifestacją cukrzycy; śmiertelność szacowana jest na około 15%; śmiertelność szacowana jest na około 15%;
kwasica mleczanowa	<ul style="list-style-type: none"> kwasicę metaboliczną z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy > 7 mmol/l, rozwijającą się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy; występuje 5-6-krotnie rzadziej niż kwasica ketonowa; śmiertelność wynosi około 15%;

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Powikłanie	Charakterystyka
hipoglikemia polekowa	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie glikemii < 3,0 mmol/l, niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą pojawiać się przy mniejszych wartościach glikemii lub występować, gdy glikemia przekracza 5,6 mmol/l, ale gwałtownie się zmniejszyła;
Powikłania przewlekłe	
powikłania mikroangiopatyczne	
neuropatia cukrzycowa	<ul style="list-style-type: none"> objawy podmiotowe stwierdza się u 25% chorych; z kolei w badaniu neurologicznym i neurofizjologicznym wykrywa się ją odpowiednio u 50% i 90% chorych; najważniejszym czynnikiem rozwoju neuropatii cukrzycowej jest hiperglikemia; najczęstszą formą neuropatii występującą u chorych z cukrzycą jest przewlekła polineuropatia czuciowo-ruchowa
retinopatia cukrzycowa	<ul style="list-style-type: none"> uszkodzenie naczyń żylnych i tętniczych w obrębie gałki ocznej, mogące prowadzić do tworzenia wybroczyn i krwawienia, a w konsekwencji do zaburzeń ostrości widzenia i całkowitej utraty wzroku; czynnikami przyspieszającymi rozwój retinopatii są hiperglikemia oraz nadciśnienie tętnicze; postępowi schorzenia sprzyjają także okres ciąży lub dojrzewania i operacja zaćmy;
nefropatia cukrzycowa	<ul style="list-style-type: none"> występuje u 3-50% chorych na cukrzycę typu 2; objawem klinicznym nefropatii jest zwiększenie przesączania kłębuszkowego albuminy, początkowo w postaci albuminurii (30-300 mg/dobę), a następnie jawnego białkomoczu, postępującego szkliwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek; rozwój nefropatii zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych;
powikłania makroangiopatyczne	
powikłania sercowo-naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> spośród powikłań makroangiopatycznych można wyróżnić: <ul style="list-style-type: none"> chorobę niedokrwienną serca (w tym chorobę wieńcową, która obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych), udar mózgu, niedokrwienie kończy dolnych, nadciśnienie tętnicze
inne przewlekłe powikłania cukrzycy	
zespół stopy cukrzycowej	<ul style="list-style-type: none"> zespół objawów obejmujących zakażenie, owrzodzenie i/lub destrukcję tkanek głębokich stopy oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania, w których etiopatogenezie odgrywa rolę zarówno czynnik neuropatyczny, jak i naczyniowy;
zmiany skórne	<ul style="list-style-type: none"> występują u 25-30% chorych z cukrzycą i mogą mieć postać: zmian zanikowych skóry, pęcherzycy cukrzycowej, tłuszczowatego obumierania skóry, rumieńca cukrzycowego, plamicy cukrzycowej, cukrzycowej twardziny obrzękowej, zakażenia skóry, złogów lipidowych, rogowacenia ciemnego;
zmiany stawowe	<ul style="list-style-type: none"> mogą pojawiać się na skutek nadmiernej aktywności czynników wzrostowych i zwiększonej przepuszczalności naczyń oraz glikacji kolagenu; mogą to być: zespół ograniczonej ruchomości stawów, zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągnięta dłoniowego), neuroosteoartropatia Charcota;
zmiany kostne	<ul style="list-style-type: none"> związane ze zmniejszeniem masy kostnej (osteopenia i osteoporoza uogólniona lub miejscowa), rzadziej zdarzają się przerosty kostne;
zmiany psychologiczne i psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> najczęściej obejmują depresję i nerwicę lękową; wpływ cukrzycy na stan psychiczny zależy od wieku i ogólnego stanu zdrowia chorego

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Najistotniejszy wpływ na rokowanie u chorych na cukrzycę typu 2 mają powikłania sercowo-naczyniowe. Współistnienie cukrzycy z chorobą niedokrwienną serca obciążone jest rokowaniem gorszym niż u chorych bez cukrzycy (*Tandera 2015*). Wykazano m.in., iż ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę jest 3,5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Stwierdzono ponadto, że wcześniejsze przebycie incydentu sercowo-naczyniowego jest silnym predyktorem kolejnego epizodu – rocznie występuje on u 6,1% takich chorych z cukrzycą typu 2 (*Kozek 2015*). Szczególnie obciążające dla rokowania jest przebycie zawału serca (*Tandera 2015*). Udar mózgu występuje około 2-3 razy częściej wśród osób z cukrzycą typu 2 niż u osób bez cukrzycy, a nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około 25% chorych z cukrzycą typu 2 w momencie jej rozpoznania (*Sieradzki 2021*). U chorych z cukrzycą częstość występowania choroby niedokrwiennej tętnic obwodowych wzrasta wraz z wiekiem i czasem trwania cukrzycy (*Janeczko 2007*). Szacuje się, że w Polsce około 70% zgonów następuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (*Sieradzki 2021*).

Istotne znaczenie we wpływie na rokowanie przypisuje się działaniom mającym na celu wczesne rozpoznawanie stanów przedcukrzycowych oraz postępowaniu behawioralnemu zapobiegającemu lub opóźniającemu rozwojowi cukrzycy, a zwłaszcza redukcji masy ciała. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet pomimo braku różnic w wyrównaniu glikemii na bardziej zaawansowanym etapie choroby w porównaniu do grupy kontrolnej (*Sieradzki 2021*).

2.6 Epidemiologia

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia) ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej – pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dla poszczególnych parametrów związanych z populacją docelową.

W ramach ekspertyzy „Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ oraz pacjentów – A.D. 2017” przeprowadzono analizę chorobowości na próbie losowej 384 tys. osób (stratyfikowanej według 16 województw) których numery identyfikacyjne wylosowano z bazy PESEL znajdującej się w posiadaniu

Jardiance® (empagliflozyna) | w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Ministerstwa Cyfryzacji. Dla każdego z wylosowanych osób NFZ wygenerował dane dotyczące wszystkich świadczeń, które NFZ sfinansował tym osobom w roku 2017. Dla każdego z rekordów jednolitej bazy danych opisujących produkty rozliczeniowe dostarczone poszczególnym pacjentom przypisano wartość 1 lub 0, gdzie 1 oznaczało, iż dana osoba miała rozpoznaną i/lub leczoną cukrzycę w roku 2017, a 0 oznaczało, iż dana osoba w roku 2017 nie miała dostarczanych świadczeń z powodu cukrzycy. Jako 1 klasyfikowano osoby, które w bazie NFZ były przynajmniej raz diagnozowane i/lub leczone z rozpoznaniem E.10 do E.14 i O.24.0 do O.24.3 wg klasyfikacji ICD10 lub korzystały przynajmniej raz z refundacji leków przeciwcukrzycowych i/lub pasków do badania glikemii, z wyłączeniem osób, które spośród świadczeń przypisanych do cukrzycy otrzymywały wyłącznie refundowaną metforminę. Takie osoby zakwalifikowano jako stan przedcukrzycowy i nie traktowano jako osoby cierpiące na cukrzycę. Na tej podstawie dokonano ekstrapolacji liczby chorych zidentyfikowanych w próbie losowej na całość populacji dorosłych w Polsce. Liczba dorosłych chorych na cukrzycę w Polsce w roku 2017 wyniosła zatem 2512,2 mln. Należy tę liczbę uznać za podstawę do wyliczenia odsetka rejestrowanej chorobowości na cukrzycę w Polsce w roku 2017 wśród osób dorosłych, który wyniósł więc 8,0% (PZH 2019).

Z kolei zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawionymi w opracowaniu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” chorobowość rejestrowana wśród pacjentów dorosłych (tj. liczba pacjentów, którym w danym roku lub poprzedzających trzech latach udzielono co najmniej jedno świadczenie finansowane przez NFZ z rozpoznaniem cukrzycy, głównym lub współistniejącym, i którzy żyli na koniec danego roku) w 2018 r. wynosiła 9,1%, a standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości 82,9:1 000. Na tle populacji Polski najliczniejszą grupę chorych na cukrzycę stanowiły kobiety w wieku 75-84 lat (30,0% populacji), powyżej 85 lat (25,0%) i 65-74 lat (22,9%) oraz mężczyźni z tych samych grup wiekowych (odpowiednio 28,1%, 23,8% i 25,0%) (NFZ 2019).

Tabela 5. Epidemiologia cukrzycy w Polsce.

Źródło	Wiek chorych	Okres badania	Chorobowość	Zapadalność
cukrzyca				
PZH 2019	≥18 lat	2017 r.	8,0%	-
		2018 r.	9,1% (82,9:1 000) #	10,9:1 000
		2017 r.	8,9% (81,9:1 000) #	10,7:1 000
NFZ 2019	≥18 lat	2016 r.	8,6% (80,5:1 000) #	10,8:1 000
		2015 r.	8,3% (78,9:1 000) #	10,5:1 000
		2014 r.	8,1% (78,2:1 000) #	10,3:1 000
		2013 r.	7,9% (77,6:1 000) #	9,6:1 000

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Wiek chorych	Okres badania	Chorobowość	Zapadalność
<i>PolSenior</i> (Puzińska-Kuznicka 2021)	≥65 lat		23,1%	-
<i>WOBASZ</i> (Rutkowski 2020)	≥18 lat	2013-2014 r.	8,4%	-
<i>Topór-Mądry 2019</i>	≥18 lat	2013 r.	6,97%	-
<i>NATPOL 2011</i> (Rutkowski 2014)	18-79 lat	2011 r.	<ul style="list-style-type: none"> osoby świadome choroby: 5% osoby nieświadome choroby)^: 1,7% 	-
		2021 r.	9,4% (95% CI: 8,0; 10,3)	
		2020 r.	-	
		2019 r.	14,2 (95% CI: 10,2; 17,6)	
<i>IDF Diabetes Atlas</i> (IDF 2013, IDF 2014, IDF 2015, IDF 2017, IDF 2019, IDF 2021)	20-79 lat	2018 r.	-	
		2017 r.	7,6 (95% CI: 5,6; 21,6)	-
		2016 r.	-	
		2015 r.	7,6% (95% CI: 6,6; 21,5) ^^	
		2014 r.	7,08%	
		2013 r.	6,50%	
<i>Polakowska 2011</i>	20-74 lat	2003-2005	6,8%	-
<i>Walicka 2015</i>	populacja ogólna	2014 r.	<ul style="list-style-type: none"> na podstawie kodów ICD-10: 4,61% na podstawie refundacji OADs, insulin i pasków do glukometrów: 6,08% 	-
<i>WHO 2014</i>	≥ 18 lat	2014 r.	8,9% (95% CI: 4,7; 13,20)*	-
cukrzyca typu 2				
<i>Sieradzki 2021</i>	populacja ogólna	-	1,6-4,7%	200: 100 000 osób
<i>Fendler 2012</i>	0-18 lat	2012 r.	1,0:100 000	-
#	standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości;			
^	spełniające kryteria cukrzycy na podstawie oznaczenia stężenia glukozy na czczo;			
^^	dane prognozowane;			
*	wartość standaryzowana do wieku;			
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>oral antidiabetic agents</i>).			

Wydaje się jednak, iż najbardziej wiarygodne oszacowanie liczebności populacji chorych z cukrzycą typu 2 oparte być może na danych opracowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (w tym przekazanych bezpośrednio przez NFZ do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), ujętych w poniższym zestawieniu:

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 6. Epidemiologia cukrzycy typu 2 wg danych NFZ.

Rok	Liczba chorych	Źródło
2011	2 271 985 [^]	AOTMiT Bydureon 2014, AOTMiT Eucreas 2013, AOTMiT Forgixa 2013, AOTMiT Galvus 2013, AOTMiT Lantus 2013, AOTMiT Victoza 2013
2012	2 221 580 [^]	AOTMiT Bydureon 2014, AOTMiT Eucreas 2013, AOTMiT Forgixa 2013, AOTMiT Galvus 2013, AOTMiT Lantus 2013, AOTMiT Victoza 2013
	1 815 211 ^{^^}	AOTMiT Levemir 2014
2013	1 463 746 [^]	AOTMiT Forgixa 2015
	0,97 mln	NFZ 2022
2014	1 627 909 [^]	AOTMiT Abasaglar 2016, AOTMiT Tresiba 2016
	1,1 mln	NFZ 2022
2015	1 631 143 [^]	AOTMiT Abasaglar 2016, AOTMiT Tresiba 2016
	1,26 mln	NFZ 2022
2016	1,41 mn	NFZ 2022
2017	1,55 mln	NFZ 2022
2018	1,68 mln	NFZ 2022
	2 025 573 [*]	AOTMiT Trulicity 2021
2019	2 134 139 [*]	AOTMiT Trulicity 2021
2020	2 073 823 [*]	AOTMiT Trulicity 2021

[^] chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniem E11 wg ICD-10);

^{^^} chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniem E11-E11.9 wg ICD-10);

^{*} chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniem E11 wg ICD-10 sprawozdany jako rozpoznanie główne lub współistniejące).

Oszacowanie udziału osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zgodnie z kryteriami zdefiniowanymi we wnioskowanym wskazaniu, wśród chorych z cukrzycą lub cukrzycą typu 2 jest utrudnione, gdyż jak do tej pory w Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych pod tym kątem. Z tego względu odnalezione wartości cechuje duża rozbieżność, która może być wynikiem różnej metodologii badań, liczebności prób i różnic w charakterystykach włączonych chorych. W próbie *EMPA-REG OUT-COME* wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zdefiniowano poprzez wcześniejsze wystąpienie u pacjenta określonych incydentów sercowo-naczyniowych: zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, choroby niedokrwiennej serca potwierdzonej w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udaru mózgu lub choroby zarostowej tętnic obwodowych, czyli z udokumentowaną/potwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Przyjęto więc, że to właśnie te parametry będą stanowiły składowe określenia „potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa”.

Podsumowanie odnalezionych badań omawiających współwystępowanie tych czynników przedstawiono w poniższych tabelach.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 7. Udział chorych z zawałem serca i cukrzycą.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
zawał serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
<i>Kudaj-Kurowska 2014</i>	249	57,24 ± 4,76	9%	chorzy z wcześniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (średni czas trwania cukrzycy 9,47 [SD = 5,93] lat) zgłaszający się do Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi
<i>Gać 2009</i>	44	55,7 ± 10,5	9,09%	chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni farmakologicznie; mieszkańcy wsi Boguszyce w powiecie oleśnickim na Dolnym Śląsku
<i>REG-DIAB 2008</i>	14 449	mediana: 62	13,9%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
<i>Kinalska 2004</i>	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	14,9%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych
<i>Dzida 2002</i>	172	65,9 ± 9,9	25%	chorzy z cukrzycą typu 2 skierowani z różnych przyczyn na Oddział Medycyny Wewnętrznej szpitala klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
<i>Niedziela 2020</i>	25 748	70,6 ± 10,0	28,4%	pacjenci z przebyłym zawałem serca i cukrzycą typu 2 z rejestru PL-ACS
<i>Fojt 2021</i>	11 348	68,6 ± 10,3	20,0%	
zawał serca wśród chorych z cukrzycą				
<i>Młynarczyk 2015</i>	3 804	NSTEMI:	NSTEMI wśród:	chorzy leczeni inwazyjnie w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze
		<ul style="list-style-type: none"> kobiety: 68 ± 10,3 mężczyźni: 64 ± 11,0 	<ul style="list-style-type: none"> kobiet z cukrzycą: 49,6% mężczyzn z cukrzycą: 35,1% 	
		STEMI:	STEMI wśród:	
		<ul style="list-style-type: none"> kobiety: 67,2 ± 11,6 mężczyźni: 60,9 ± 11,1 	<ul style="list-style-type: none"> kobiet z cukrzycą: 44,6% mężczyzn z cukrzycą: 27,5% 	
NSTEMI	grupa chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST;			
STEMI	grupa chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST;			

Tabela 8. Udział chorych z niestabilną dławicą piersiową i cukrzycą.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
cukrzyca wśród chorych z niestabilną dławicą piersiową				
<i>Poloński 2007</i>	42 232	64,9 ± 11,0	22,1%	chorzy z rejestru PL-ACS;
PL-ACS	Polski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego (z ang. <i>The Polish Registry of Acute Coronary Syndromes</i>);			

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 9. Udział chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą typu 2.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
choroba niedokrwienna serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
<i>Kinalska 2004</i>	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	42,57%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych
<i>Kudaj-Kurowska 2014</i>	249	57,24 ± 4,76	42%	chorzy z wcześniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (średni czas trwania cukrzycy 9,47 [SD = 5,93] lat) zgłaszający się do Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi
<i>Dudzińska 2011</i>	52	63,1 ± 10,1	34,6%	chorzy z cukrzycą typu 2 hospitalizowani w Klinice Endokrynologii lub leczeni ambulatoryjnie w Przyklinicznej Poradni Diabetologicznej i Wojewódzkiej Przychodni Diabetologicznej w Lublinie
<i>REG-DIAB 2008</i>	14 449	mediana: 62 lata	33,8%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
<i>Nazimek-Siewniak 2002</i>	2 175	56 ± 12	11%	chorzy nowozdiagnozowani leczeni ambulatoryjnie w klinice diabetologicznej w Dąbrowie Górniczej; choroba niedokrwienna serca (z ang. <i>coronary artery disease</i>) definiowana jako dusznica bolesna zdefiniowana zgodnie z kryteriami klinicznymi WHO i potwierdzona przez nieprawidłowości elektrokardiogramu lub testów wysiłkowych, niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji lub zawału mięśnia sercowego (niezakończony zgonem i śmiertelny)
choroba wieńcowa serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
<i>Drzewoski 2008</i>	115	65,8 ± 11,99	57%*	chorzy z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania rekrutowani z dwóch oddziałów medycyny wewnętrznej
<i>Witek 2012</i>	6 119	63,8 ± 10,4	41,0%	wyniki Pilotażowego projektu Rejestr Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce prowadzonego wśród chorych leczonych w ośrodkach diabetologicznych II stopnia
<i>Cyganek 2006</i>	182 (chorzy bez retinopatii) 85 (chorzy z retinopatią)	-	-	<ul style="list-style-type: none"> chorzy bez retinopatii: 37,5% chorzy z retinopatią: 45,7%
<i>Łagowska-Batory 2010</i>	703 (499 mieszkańców wsi i 204 mieszkańców miast)	<ul style="list-style-type: none"> mieszkańcy wsi: 63,3 ± 12,2 mieszkańcy miast: 62,3 ± 12,3 	<ul style="list-style-type: none"> mieszkańcy wsi: 29,3% mieszkańcy miast: 26,2% 	chorzy hospitalizowani w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
<i>Radziszewski 2006</i>	62	-	27%	badanie prowadzono wśród chorych z Oddziału Medycyny Wewnętrznej w Dąbrowie Tarnowskiej

*obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 10. Udział chorych z udarem i cukrzycą typu 2.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata]	Okres badania	Udział [%]	Uwagi
udar mózgu wśród chorych z cukrzycą typu 2					
<i>REG-DIAB 2008</i>	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	sierpień-lisopad 2002	6,5%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych
<i>Kinalska 2004</i>	14 449	mediana: 62 lata	2006	6,27%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
<i>Gorska-Ciebiada 2014</i>	276	73,6 ± 4,8 lat	-	5,07%	chorzy leczeni ambulatoryjnie w klinice należącej do Oddziału Medycyny Wewnętrznej i Diabetologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1. w Łodzi; cukrzyca zdiagnozowana ≥ 1 r. wcześniej
<i>Buraczynska 2011</i>	892	60,3 ± 18	2004-2008	5%	chorzy leczeni na Oddziale Medycyny Wewnętrznej, Endokrynologii i Nefrologii oraz ambulatoryjnie w Klinice Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
<i>Bata 2009 (ARE-TAEUS1)</i>	leczeni przez: <ul style="list-style-type: none"> • diabetologów: 564 • innych lekarzy: 1150 	leczeni przez: <ul style="list-style-type: none"> • diabetologów: 59,0 ± 11 • innych lekarzy: 60,0 ± 11 	styczeń-kwiecień 2009	leczeni przez <ul style="list-style-type: none"> • diabetologów: 5,1% • innych lekarzy: 3,5% 	chorzy z cukrzycą zdiagnozowana w ciągu ostatnich 2 lat; do innych lekarzy należeli głównie lekarze POZ i medycyny wewnętrznej
<i>Nazimek-Siewniak 2002</i>	2175	56 ± 12	1980-1994	1,6%	nowozdiagnozowani chorzy leczeni ambulatoryjnie w klinice diabetologicznej w Dąbrowie Górniczej; udar mózgu zarówno niezakończony zgonem jak i śmiertelny

Tabela 11. Udział chorych z chorobą zarostową tętnic obwodowych i cukrzycą typu 2.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata]	Okres badania	Udział [%]	Uwagi
<i>Kinalska 2004</i>	14 449	mediana: 62 lata	2006	30,69%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
<i>Dziemidok 2012</i>	175	61,63 ± 10,17	2009-2011	17,71%	chorzy skierowani na oddział diabetologiczny z powodu podwyższonego stężenia glukozy we krwi, których choroba nie mogła być kontrolowana w warunkach ambulatoryjnych przez lekarza POZ; zarostową chorobę tętnic obwodowych definiowano jako ABI <0,9
<i>Witek 2012</i>	6119	63,8 ± 10,4	2006-2009	11,0%	wyniki Pilotażowego projektu Rejestr Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce prowadzonego wśród chorych leczonych w ośrodkach diabetologicznych II stopnia
<i>Kudaj-Kurowska 2014</i>	249	57,24 ± 4,76	-	6%	chorzy z wcześniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (średni czas trwania cukrzycy 9,47 [SD = 5,93] lat) zgłaszający się do Wojewódzkiego Ośrodka

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata]	Okres badania	Udział [%]	Uwagi
					Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi

Również w opracowaniu NFZ „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” przedstawiono dane dotyczące współwystępowania innych chorób/stanów klinicznych z cukrzycą, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Udział chorych z cukrzycą i chorobami/stanami klinicznymi współistniejącymi z cukrzycą.

Źródło	Liczebność grupy	Choroba/stan	Liczebność	Udział [%]
NFZ 2019	1,77 mln	• nadciśnienie tętnicze (ICD-10 I10-I14)	264,3 tys.	14,9%*
		• choroba niedokrwienna serca (ICD10 I20-I25)	19,0 tys.	1,1%*
		• zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie (ICD-10 E78)	44,1 tys.	2,5%*
		• otyłość (ICD-10 E66)	10,7 tys.	0,6%*
		• nadciśnienie tętnicze + zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie	92,0 tys.	5,2%*
		• nadciśnienie tętnicze + choroba niedokrwienna serca	31,3 tys.	1,8%*
		• nadciśnienie tętnicze + otyłość	15,1 tys.	0,9%*
		• nadciśnienie tętnicze + zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie + choroba niedokrwienna serca	13,5 tys.	0,8%*
	741,2 tys.	• retinopatia cukrzycowa [^]	41,0 tys.*	5,54%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] o pacjenci, którzy otrzymali świadczenie z powodu cukrzycy w ciągu 3 lat poprzedzających świadczenie z powodu danej konsekwencji.

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Koszty bezpośrednie

Zgodnie z ekspertyzą przygotowaną przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Komisje ds. oceny epidemiologii cukrzycy w Polsce oraz ds. oceny kosztów cukrzycy i ich uwarunkowań w Polsce Komitetu Zdrowia Publicznego PAN oraz firmę PEX PharmaSequence „Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ oraz pacjentów – A.D. 2017” w 2017 r. z powodu cukrzycy NFZ finansował leczenie 2 512,3 tys. osób, czyli 8% populacji dorosłych obywateli Polski. Całkowite obciążenie budżetu NFZ kosztami cukrzycy, rozumianymi jako suma leczenia cukrzycy, jej powikłań i cięższego przebiegu chorób współistniejących, w 2017 roku wyniosło 6 073 mln zł., z czego 46,5% (kwotę 2 825 mln) NFZ wydał na świadczenia i refundację leków bezpośrednio związanych z rozliczeniem diagnostyki i leczenia cukrzycy. Z kolei 53,5% tej kwoty (3 248 mln zł) to koszt bardziej kosztochłonnego leczenia osób z cukrzycą w porównaniu do kosztów leczenia pozostałych osób korzystających ze świadczeń finansowanych przez NFZ, który

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

wynika to z faktu, iż chorzy na cukrzycę częściej chorują na inne schorzenia, a przebieg ich chorób jest na ogół cięższy. Oszacowano, iż średni koszt leczenia jednego pacjenta z cukrzycą jest o 82,5% wyższy od pacjenta tej samej płci i tym samym wieku, ale bez cukrzycy. Dodatkowo wg sprawozdawczości Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) dla NFZ średnia częstość wizyt (z jakichkolwiek powodów) pacjentów chorych na cukrzycę wynosi 9,6 rocznie wobec 6,7 dla pacjentów bez cukrzycy (w grupach standaryzowanych wg wieku i płci do populacji osób z cukrzycą), co stanowi dodatkowe obciążenie dla POZ (*PZH 2019*).

Koszty płatnika publicznego wymagają uzupełnienia oceną wydatków ponoszonych bezpośrednio przez pacjentów. Przeciętny pacjent z cukrzycą wydaje na dopłaty do leków i pasków do pomiaru glikemii oraz na opłaty za nierefundowane leki na receptę około 1004 zł rocznie. Jest to znacznie więcej niż przeciętny pacjent bez cukrzycy (w podobnym wieku), wydający średnio 432 zł. W 2017 roku dorośli pacjenci z cukrzycą dopłacali średnio w ciągu roku do wszystkich leków refundowanych: 416 zł (34,6 zł miesięcznie), podczas gdy podobni pacjenci bez cukrzycy (w grupach standaryzowanych względem płci i wieku populacji chorych na cukrzycę) 151 zł (12,6 zł miesięcznie). Wydatki pacjentów dorosłych na niezrefundowane leki na receptę kupowane w aptekach otwartych w roku 2017 wynosiły 588 zł rocznie dla pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy i 281 zł rocznie dla pacjentów bez rozpoznania cukrzycy (*PZH 2019*).

Ponadto pacjenci chorujący na cukrzycę ponoszą w związku ze swoją chorobą koszty medyczne i niemedyczne. Koszty medyczne to opłaty za leki na receptę (omówione wyżej, na podstawie innych danych), ale także koszty zakupu leków bez recepty, materiałów i sprzętu medycznego, opłaty za wizyty lekarskie poza systemem publicznym oraz inne wydatki, mniej znaczące w całkowitym rachunku. Średni miesięczny koszt wydatków medycznych oszacowano na 292,5 zł. Koszty niemedyczne to przede wszystkim koszty specjalnej diety, którą muszą stosować osoby chore. Ich średnią miesięczną wartość oszacowano na 162,7 zł (*PZH 2019*).

Jak czytamy w posumowaniu analizy cukrzyca obciąża także bezpośrednio budżety domowe pacjentów, finansujących bardzo znaczącymi sumami koszty opłat za leki oraz inne świadczenia medyczne i niemedyczne. Upośledza to zapewne ich adherencję (stosowanie się) do zaleceń lekarskich, pogarszając przebieg choroby i przyspieszając wystąpienie powikłań (*PZH 2019*).

Znaczną część bezpośrednich kosztów leczenia cukrzycy typu 2 przypisuje się powikłaniom T2DM, a w szczególności powikłaniom sercowo-naczyniowym. W przeglądzie systematycznym obejmującym koszty związane z leczeniem choroby sercowo-naczyniowej w przebiegu cukrzycy typu 2 stwierdzono, że ma ona istotny wpływ na bezpośrednie koszty medyczne zarówno na poziomie pacjenta, jak

Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

i populacji. Na poziomie populacji koszty leczenia choroby sercowo-naczyniowej miały udział między 20% a 49% całkowitych kosztów bezpośrednich leczenia T2DM. W analizie w przeliczeniu na pacjenta mediana rocznych kosztów była wyższa u pacjentów z współistniejącą z cukrzycą typu 2 chorobą sercowo-naczyniową (112%), chorobą wieńcową (107%), niewydolnością serca (59%) i udarem (322%), w porównaniu z tymi dla pacjentów z wyłącznym rozpoznaniem cukrzycy typu 2. Średnio leczenie pacjentów z współistniejącą z cukrzycą typu 2 chorobą sercowo-naczyniową skutkowało wzrostem kosztów od 3418 do 9705 USD w porównaniu z leczeniem pacjentów z samą cukrzycą (*Einarson 2018*).

Koszty pośrednie

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 (*Drągowski 2014*). W publikacji *Kotwas 2021* przedstawiono dane dotyczące obciążenia chorobą związanego z diagnozą cukrzycy typu 2 ocenianego za pomocą parametrów: lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD, z ang. *Years Lived with Disability*), utraconych lat życia (YLL, z ang. *Years of Life Lost*) oraz lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY, z ang. *Disability Adjusted Life-Years*). W 2019 r. wartości tych parametrów (standaryzowane wiekiem) w przeliczeniu na 100 000 osób dla pacjentów polskich wyniosły odpowiednio 516,33 (95% CI: 352,55; 704,02) YLD, 191,89 (95% CI: 151,57; 226, 40) YLL i 708,22 (95% CI: 535,50; 902,47) DALY.

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Istotny wpływ współistniejących powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) i funkcjonowanie pacjenta u pacjentów z cukrzycą typu 2 został zbadany w kilku badaniach, przy użyciu szeregu narzędzi typu PROs.

W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa badającym wartości użyteczności dla różnych powikłań cukrzycy odnotowano duże zróżnicowanie w natężeniu wpływu powikłań na HRQL, jednak stwierdzono, że wyniki związane z chorobą sercowo naczyniowa tj. przebyty udar, niewydolność serca i choroba niedokrwienna serca mają istotny wpływ na pogorszenie HRQoL (*Beaudet 2014*). Średnie wyjściowe wyniki EQ-5D były znacząco niższe ($p < 0,05$) u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których wystąpił poważny incydent sercowo-naczyniowy podczas badania *SAVOR-TIMI 53* (0,751 [95% CI: 0,739; 0,763]) w porównaniu z pacjentami, u których nigdy nie wystąpiło takie zdarzenie (0,778 [95% CI: 0,775; 0,783]). Po 12 miesiącach zaobserwowano spadek użyteczności po pierwszym poważnym zdarzeniu sercowo-naczyniowym, zawale serca, udarze mózgu i hospitalizacji związanej z niewydolnością serca (*Briggs 2017*).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2.9 Aktualna praktyka kliniczna

Cele leczenia pacjentów z cukrzycą uległy znacznej ewolucji w ciągu ostatnich 80 lat, począwszy od zapobiegania przedwczesnej śmierci, poprzez łagodzenie objawów, aż do chwili obecnej, kiedy możliwe jest osiągnięcie normalizacji glikemii, a coraz większą wagę przywiązuje się do zapobiegania lub opóźniania rozwoju powikłań choroby (FDA 2008).

Zgodnie z zaleceniami *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* (PTD) postępowanie terapeutyczne w cukrzycy ma na celu wyrównanie gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Wartości docelowe dla poszczególnych parametrów są zindywidualizowane i uwzględniają następujące aspekty:

- postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (również osób z otoczenia chorego),
- stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii i jej ewentualne konsekwencje,
- czas trwania cukrzycy,
- oczekiwaną długość życia,
- występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących,
- stopień edukacji pacjenta,
- stosunek korzyści i ryzyka z uzyskania określonych wartości docelowych terapii (PTD 2022).

Tabela 13. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego w leczeniu cukrzycy (PTD 2022).

Kryterium wyrównania
Gospodarka węglowodanowa
<p>Kryterium ogólne: HbA1c \leq 7% (\leq 53 mmol/mol);</p> <p>Kryteria szczegółowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c \leq 6,5% (\leq 48 mmol/mol): w odniesieniu do cukrzycy typu 1, w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 (< 5 lat), u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby; • HbA1c \leq 8,0% (\leq 64 mmol/mol): w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub z cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi; • HbA1c < 6,5% (< 48 mmol/mol) u kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę; • HbA1c < 6,0% (< 48 mmol/mol) u kobiet będących w II i III trymestrze ciąży, jeśli nie wiąże się z większą częstością hipoglikemii. <p>Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku > 65. roku życia przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA1c \leq 7%.</p>
Gospodarka lipidowa
<ul style="list-style-type: none"> • stężenie cholesterolu frakcji LDL < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) i redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; • stężenie LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) i redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kryterium wyrównania

- stężenie LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u osób umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (młode osoby < 35. roku życia z cukrzycą typu 1 bez przewlekłych powikłań i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) lub osoby z cukrzycą typu 2 < 50. roku życia, z czasem trwania cukrzycy < 10 lat, bez innych czynników ryzyka);
- stężenie cholesterolu nie-HDL < 85 mg/dl (2,2 mmol/l) u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- stężenie cholesterolu nie-HDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka;
- stężenie cholesterolu frakcji HDL > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) - dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)];
- stężenie trójglicerydów < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)

Ciśnienie tętnicze

- ciśnienie skurczowe: < 130 mm Hg;
- ciśnienie rozkurczowe: < 80 mm Hg.
- u osób < 65. roku życia rekomendowane jest utrzymywanie ciśnienia skurczowego na poziomie 120–129 mm Hg;
- u osób ≥ 65. roku życia rekomendowane jest utrzymywanie ciśnienia skurczowego na poziomie 130–140 mm Hg.

HbA1C – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (z ang. *High Density Lipoprotein*); LDL – lipoproteina niskiej gęstości (z ang. *Low Density Lipoprotein*).

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i obejmuje część lub wszystkie z metod:

- edukację terapeutyczną;
- leczenie dietetyczne i wysiłek fizyczny;
- leczenie farmakologiczne;
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej;
- leczenie powikłań cukrzycy (*Sieradzki 2021*).

Edukacja terapeutyczna

Edukacja terapeutyczna jest stałym i niezbędnym elementem postępowania terapeutycznego i należy objąć nią osoby z grup o zwiększonym ryzyku cukrzycy, ze stanem przedcukrzycowym oraz leczone z powodu cukrzycy, a także ich opiekunów i członków rodziny. Powinna być ona prowadzona w ustrukturyzowany sposób i obejmować edukację w okresie rozpoczynania terapii, a następnie reedukację na podstawie corocznej oceny potrzeb szkoleniowych pacjenta bądź na jego prośbę. Celem edukacji osoby z cukrzycą jest wspieranie jej w samodzielnym postępowaniu z cukrzycą (*self-management training*) oraz w modyfikacji stylu życia, ze względu na zalecany sposób odżywiania oraz aktywność fizyczną. W cukrzycy typu 2 szczególne znaczenie ma edukacja skierowana na zwalczanie otyłości. Podstawowym celem jest unikanie ostrych powikłań cukrzycy: hipoglikemii i hiperglikemii (*PTD 2022*).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Terapia behawioralna – prawidłowe żywienie i wysiłek fizyczny

Terapia behawioralna jest niezbędnym elementem leczenia wszystkich osób z rozpoznaną cukrzycą, w każdym wieku. Prawidłowe żywienie w cukrzycy odgrywa istotną rolę w prewencji i leczeniu przewlekłych powikłań cukrzycy, wpływa także na poprawę ogólnego stanu zdrowia. Edukację w zakresie żywienia mogą prowadzić osoby do tego uprawnione (lekarz, dietetyk, pielęgniarka diabetologiczna, edukator diabetologiczny) i powinna ona obejmować wskazówki dotyczące całkowitej kaloryczności diety, rozdziału kalorii na poszczególne posiłki w ciągu dnia oraz źródeł pokarmów, które zabezpieczają zapotrzebowanie kaloryczne oraz zapotrzebowanie na witaminy i składniki mineralne. Szczegółowe zalecenia dietetyczne powinny być indywidualizowane w zależności od potrzeb i możliwości pacjenta.

W cukrzycy typu 2 dąży się także do redukcji nadmiaru i utrzymania pożądanej masy ciała chorego, dla których podstawowe znaczenie ma całkowita kaloryczność diety, która powinna umożliwić powolną i systematyczną redukcję masy ciała (o ok. 0,5-1 kg/tydzień). Redukcję masy ciała można osiągnąć, stosując diety o zmniejszonej wartości kalorycznej i różnych proporcjach makroskładników (białka, tłuszcze, węglowodany), nie zaleca się jednak długotrwałego stosowania diet o znacznie obniżonej podaży węglowodanów oraz głodówek. Wszystkim osobom z cukrzycą oraz z nadwagą/otyłością zaleca się kontrolę wielkości porcji. Także wysiłek fizyczny stanowi integralną część postępowania leczniczego – wpływa on korzystnie na wrażliwość na insulinę i kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz sprzyja redukcji masy ciała. Najbardziej odpowiednią formą wysiłku w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w wieku > 65. r.ż. i/lub z nadwagą jest szybki (do zadyszki) spacer, 3-5 razy w tygodniu (ok. 150 min tygodniowo). Osoby bez istotnych przeciwwskazań, szczególnie w młodszych grupach wiekowych, należy zachęcać do zwiększonej aktywności fizycznej, w tym do uprawiania sportu. Takie osoby wymagają dodatkowej edukacji w zakresie efektu glikemicznego wywołanego różnymi rodzajami aktywności fizycznej (np. wysiłek tlenowy, oporowy, interwałowy) (PTD 2022).

Leczenie farmakologiczne

Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 tj. insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny, mieć progresywny charakter i być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia. Wytyczne PTD wyróżniają 3 etapy (praktyczny algorytm prowadzenia farmakoterapii w cukrzycy typu 2 przedstawia wykres poniżej.

Etap 1. – modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenia aktywności fizycznej do 30-45 min/dzień), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z monoterapią metforminą. W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie

Jardiance® (empagliflozyna) | w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

stosowanie inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu). Leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;

Etap 2. – terapia doustna skojarzona:

- modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR- γ . Wybór leku na wczesnym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2;
- modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ .

Etap 3. –insulinoterapia:

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości;
- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, pioglitazonu, flozyny) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperglykemicznego (*simplifikacja*):

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- o wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nieprzestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia;
- o zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglykemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu.

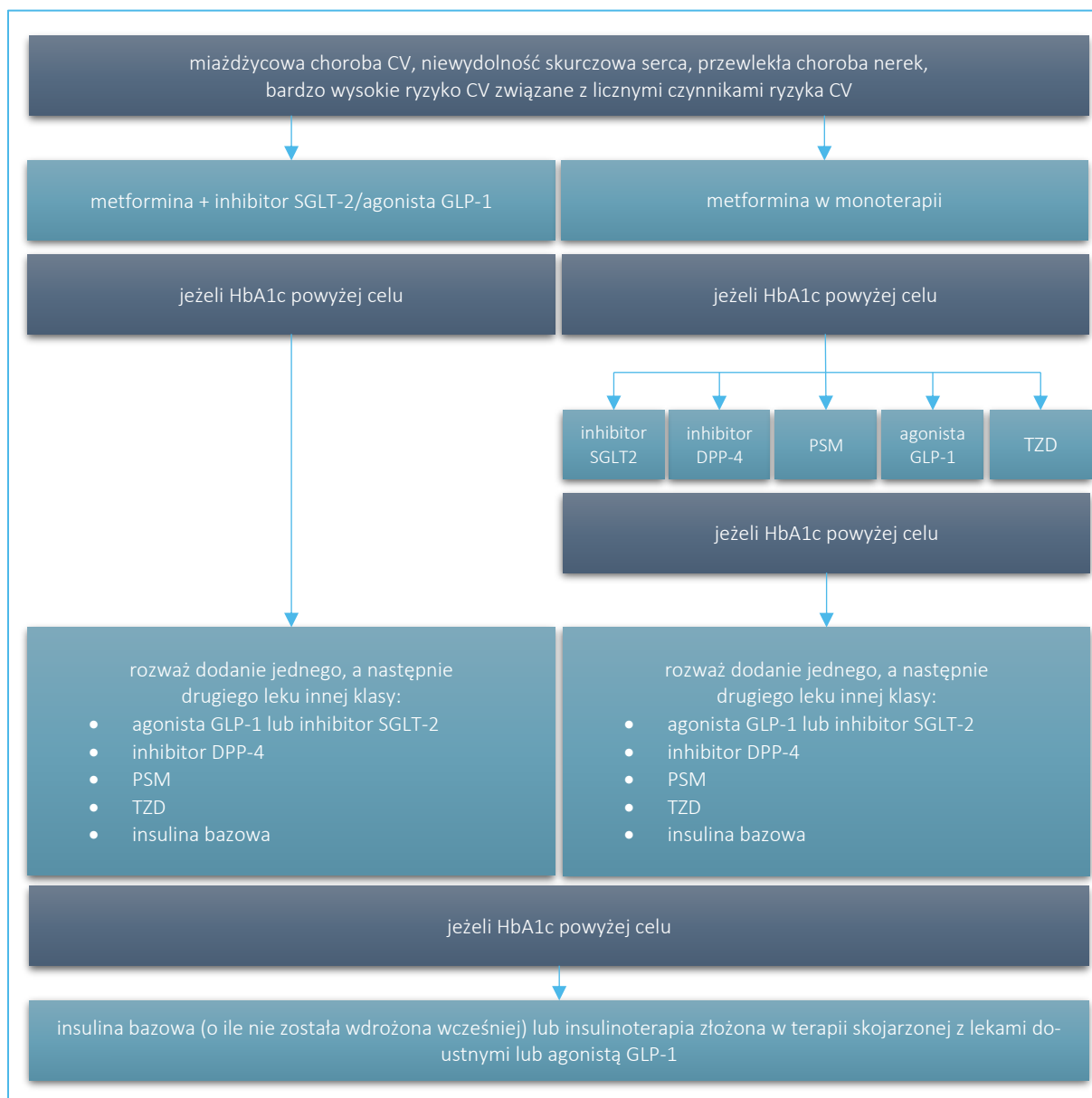
Do kolejnego etapu leczenia należy przejść, jeśli obecnie stosowane leczenie (po 3–6 miesiącach) nie pozwala osiągnąć wartości docelowych HbA1c dla danego pacjenta (*PTD 2022*).

Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, choroby sercowo-naczyniowe, problemy z nerkami, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.) oraz indywidualizować terapię. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 (*PTD 2022*).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

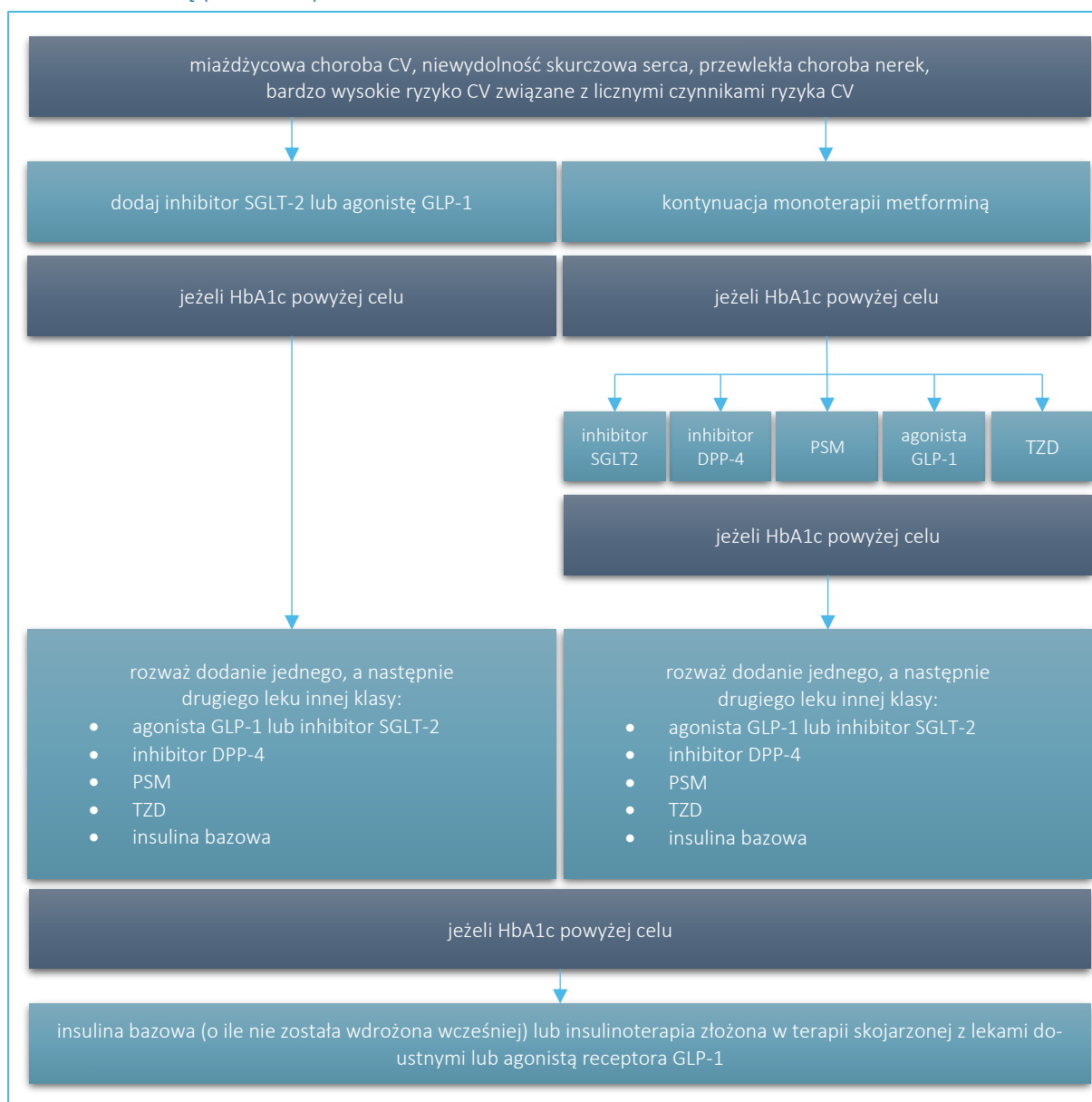
Wykres 2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022).



Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 3. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą (PTD 2022).



Leki przeciwcukrzycowe można podzielić na dwie grupy o odmiennym wpływie na gospodarkę węglowodanową:

1. zwiększające wydzielanie insuliny:
 - działające na komórki β trzustki – pochodne sulfonilomocznika;
 - działające na układ inkretynowy – inhibitory DPP-4 i agoniści receptora GLP-1;
2. o działaniu obwodowym:

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- zmniejszające insulinooporność – pochodne biguanidu (metformina) i pochodne tiazolidynodionu (pioglitazon);
- nasilające glikozurię – inhibitory SGLT-2 (tzw. flozyny);
- spowalniające trawienie węglowodanów (akarboza) (*Sieradzki 2021*).

Pochodna biguanidu, jaką jest **metformina** jest lekiem zalecanym na pierwszym etapie terapii z jednocześnie wprowadzaną modyfikacją stylu życia (*PTD 2022*), a jej mechanizm działania jest złożony i obejmuje działanie antyhiperglikemiczne, zmniejszanie masy ciała, poprawę profilu lipidowego, obniżanie ciśnienie tętniczego i inne działania kardioprotekcyjne, a także możliwy efekt antyproliferacyjny (*Sieradzki 2021*). Zdarzenia niepożądane związane z terapią metforminą obejmują kwasicę mleczanową oraz występujące najczęściej przejściowo biegunkę, nudności, wymioty, wzdęcia brzucha i metaliczny posmak w ustach (*Sieradzki 2021*).

Spośród **pochodnych sulfonylomocznika** w Polsce stosowane są obecnie jedynie leki II generacji. Wiążą się one ze swoistymi receptorami (SUR1) znajdującymi się wokół ATP-zależnych kanałów potasowych (Kir 6.2) w błonie komórkowej komórek β trzustki i stymulują wydzielanie insuliny. Dodatkowo wykazują one metaboliczne działanie pozatrzustkowe m.in. nasilając transport węglowodanów do tkanki tłuszczowej i mięśni, syntezę glikogenu w wątrobie i mięśniach oraz lipogenezę wątrobową. Z tego powodu należy stosować je w połączeniu z dietą cukrzycową i zwiększoną aktywnością ruchową u chorych bez otyłości z przeciwwskazaniami do metforminy (*Sieradzki 2021, PTD 2022*). Wśród powikłań, które powodują można wymienić hipoglikemię i przyrost masy ciała (*Sieradzki 2021*).

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), do których zalicza się będąca przedmiotem niniejszego raportu empagliflozyna ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy w cewce bliższej nefronu i powodują wydalanie jej nadmiaru z moczem, co sprzyja redukcji masy ciała i obniżaniu ciśnienia tętniczego (*Sieradzki 2021*). Z tego względu jednym ze zdarzeń niepożądanych związanych z terapią SGLT-2 są zakażenia układu moczowo-płciowego. Inhibitory SGLT-2 mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu (*PTD 2022*).

Kolejną grupę leków stanowią **agoniści receptora jądrowego PPAR- γ** i należący do nich pioglitazon, który może być stosowany zarówno w monoterapii (przy przeciwwskazaniach do terapii metforminą), jak i w skojarzeniu z innymi lekami (w ramach terapii dwu- lub trójlekowej) (*Sieradzki 2021*). Leki z tej grupy zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę, zmniejszają insulinooporność w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi. Pioglitazon może powodować zatrzymywanie wody i obrzęki

Jardiance® (empagliflozyna) | w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

(Dormandy 2009, Sieradzki 2021), a także zaostżenia lub przyspieszone występowanie niewydolności serca i z tego względu jest przeciwwskazany u osób z zastoinową niewydolnością serca (Sieradzki 2021).

Akarboza (inhibitor α -glukozydazy) ze względu na bardzo duże powinowactwo do enzymu α -glukozydazy hamuje jego działanie prowadząc do zahamowania i spowolnienia trawienia polisacharydów na jego końcowym etapie, co z kolei powoduje zmniejszenie glikemii poposiłkowej i insulinemii (Sieradzki 2021).

Do leków inkretynowych zaliczani są **agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1)**. Leki te zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez aktywację receptora GLP-1, w wyniku czego zwiększa się zależne od glukozy wydzielanie insuliny. Ponadto hamują one wydzielanie glukagonu, opóźniają wypróżnianie żołądka i zmniejszają łaknienie, co ułatwia redukcję masy ciała (Sieradzki 2021). Leki te wymagają podawania podskórnego i stosowane są na pierwszym lub kolejnych etapach leczenia (PTD 2022). Mogą one powodować hipoglikemię, nudności, reakcje w miejscach wstrzyknięcia, ostre zapalenie trzustki i niewydolność nerek (Sieradzki 2021).

Do grupy leków inkretynowych zaliczane są także **inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4)**, które są silnymi wybiórczymi inhibitorami DPP-4 i hamują inaktywację GLP-1, poprawiają wrażliwość komórek β wysp Langerhansa na glukozę i zwiększają zależne od glukozy wydzielanie insuliny. Inhibitory DPP-4 nie wpływają na prawidłową odpowiedź glukagonu na hipoglikemię i nie powodują przyrostu masy ciała (Sieradzki 2021).

Wykaz grup leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 wraz z ich porównaniem przedstawia tabela poniżej.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 14. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (PTD 2022).

Lek	Metformina	Pochodne sulfonylomocznika	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4	Agonista PPAR-γ	Inhibitory SGLT-2
Efekt/ mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę.	Zwiększenie wydzielania insuliny.	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia.	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii.	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę.	Indukcja cukromoczu.
Siła działania hipoglikemizującego	Duża	Duża	Duża	Średnia	Duża	Duża
Insulina w osoczu	↓	↑↑	↑↑	↑	↓	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↓	↓ lub ↔	↔	↔ lub ↑
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↑	↑	↑	↑
Triglicerydy	↓	↔	↓	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↓↓	↔	↑	↓
Ryzyko hipoglikemii	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Korzystny efekt sercowo-naczyniowy			TAK			TAK
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotnie nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Zakażenia zewnętrznych narządów płciowych, odwodnienie, szczególnie u osób starszych
Przeciwwskazania	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Neuropatia żołądkowo-jelitowa	Niewydolność wątroby	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Znaczący spadek filtracji kłębkowej

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Progresja procesów patologicznych leżących u podłoża cukrzycy typu 2 może stwarzać konieczność stosowania **insulinoterapii**. Należy ją rozpocząć, jeśli stwierdza się:

- niedawno rozpoznaną cukrzycę (z możliwością powrotu do typowego algorytmu i wycofania insuliny): glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii (z możliwością powrotu do typowego algorytmu);
- nieskuteczność leków doustnych: HbA1c $> 7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia (*PTD 2022*).

Wskazaniami do zmiany terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi, stosowanymi w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą receptora GLP-1, na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii są:

- kilkakrotnie potwierdzony, utrzymujący się stan hiperglikemii oraz
- nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii (*PTD 2022*).

Natomiast niezależnie od wartości glikemii insulinoterapię można rozpocząć w przypadku ciąży, cukrzycy typu 1/LADA (z ang. *latent autoimmune diabetes in adults*), cukrzycy związanej z mukowiscydozą lub na życzenie pacjenta (*PTD 2022*).

W terapii cukrzycy można stosować insulinę ludzką lub analogi insuliny, które są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia oraz pory posiłków chorego (*Sieradzki 2021*).

Wyróżnia się **insuliny o przedłużonym czasie działania**, w grupie których wymieniane są: insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH) oraz długodziałające analogi insuliny ludzkich (LAA), w tym insulina detemir, insulina glargine oraz insulina degludec. Ponadto na rynku dostępne są także **preparaty o skróconym czasie działania**, w tym szybko działające analogi insuliny ludzkiej (insulina aspart, fast aspart, glulizyna i lispro) oraz krótko działająca insulina ludzka (neutralna). Dostępne są również insuliny złożone (tzw. **mieszanki insulinowe**), które zawierają w sobie preparaty o wydłużonym i skróconym czasie działania, co powoduje, że pojedyncze wstrzyknięcie prowadzi do 2 szczytów stężenia insuliny we krwi. Wyróżnia się mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu (skutkuje to wydłużeniem czasu jego działania) oraz mieszaniny krótko działających insuliny ludzkich z ludzką insuliną izofanową o pośrednim czasie działania (*Sieradzki 2021*). W poniższej tabeli zestawiono poszczególne rodzaje insuliny, początek oraz czas ich działania.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 15. Rodzaje insuliny (Sieradzki 2021).

Grupa	Insulina	Początek działania	Maksymalne działanie	Czas działania
analogi insuliny szybko działające (RAIA)	aspart	10-20 min	1-3 godz.	3-5 godz.
	fast aspart	10 min	1-2 godz.	3-4 godz.
	glulizyna	10-20 min	1-2 godz.	3-5 godz.
	lispro	15 min	40-60 min	3-5 godz.
insuliny krótko działające (RHI)	neutralna	30 min	1-3 godz.	6-8 godz.
insuliny średnio długo działające	izofanowa (NPH)	0,5-1,5 godz.	4-12 godz.	18-20 godz.
analogi insuliny długo działające (LAA)	detemir	1,5-2 godz.	3(4)-14 godz.	≤ 24 godz.
	glargine	1,5-2 godz.	bezszczytowa	24 godz.
	degludec	-	bezszczytowa	48-72 godz.

Mieszanki insulinowe różnią się proporcją insuliny krótko oraz średnio długodziałającej, co skutkuje odmiennym profilem ich działania i daje możliwość jego lepszego dopasowania do dobowego profilu zapotrzebowania na insulinę danego chorego.

Tabela 16. Rodzaje dostępnych w Polsce mieszanek insulinowych (insuliny dwufazowych) (Sieradzki 2021).

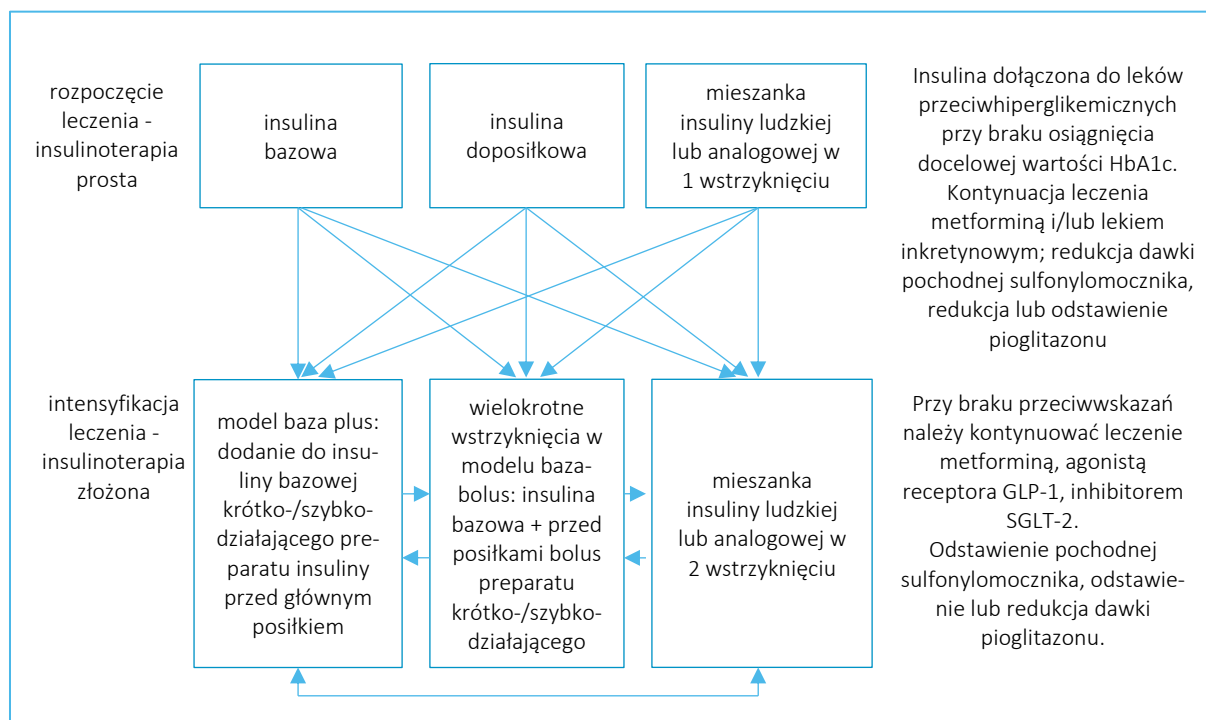
Rodzaje insuliny w składzie mieszanki	Zawartość insuliny szybko lub krótko działającej
insulina aspart z zawiesiną protaminową insuliny aspart (analog insuliny)	30%, 50%
insulina aspart z insuliną degludec	30%
insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro (analog insuliny)	25%, 50%
insulina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

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm leczenia insuliny.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 4. Praktyczny algorytm leczenia insuliną cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii (PTD 2022).



Insulinoterapia prosta stosowana jest zwykle tylko przejściowo i obejmuje leczenie skojarzone lekami doustnymi (najczęściej metforminą, jeśli nie jest ona przeciwwskazana) i insuliną podstawową (bazalną) – insuliną o przedłużonym okresie działania lub długodziałającym analogiem. Początkowo dawka (podawana wieczorem, jeśli występuje hiperglikemia na czczo lub rano, jeśli stwierdza się hiperglikemię w ciągu dnia, a glikemia na czczo jest prawidłowa) wynosi 0,2 j/kg m.c./dzień lub 10 j/dzień (*Sieradzki 2021*).

Weryfikacja wyrównania glikemii powinna nastąpić w ciągu 4–5 dni, ze stopniowym zwiększeniem dawki o 2–4 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania (*PTD 2022*). Jeżeli dobową dawką insuliny przekracza 0,3–0,5 j/kg zaleca się rozpoczęcie insulinoterapii złożonej i odstawienie leków stymulujących wydzielanie insuliny (*Sieradzki 2021*).

W ramach **insulinoterapii złożonej** należy wymienić algorytmy oparte na mieszankach insuliny średnio, długo- z krótko działającą (*Sieradzki 2021*). Przykładowo można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek lub stopniowe dołączenie do insuliny o przedłużonym działaniu (podawanej 1 lub 2 razy dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/ analogu szybkodziałającego do 1–3 posiłków (*PTD 2022*).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Intensywna insulinoterapia realizowana jest za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. Algorytm ten obejmuje podanie insuliny krótkodziałającej lub analogu szybko działającego przed posiłkami oraz insuliny o przedłużonym działaniu izofanowej (NPH) lub długodziałającego analogu przed snem i/lub w godzinach porannych, w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny (*PTD 2022*).

2.9.1 Wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2, odnalezione w wyniku przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron związków i stowarzyszeń medycznych opublikowane w latach 2017-2022. Informacje te odnaleziono w wytycznych i zaleceniach:

- *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) – 2022 (PTD 2022)*;
- *American Diabetes Association (ADA) – 2022 (ADA 2022)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – 2022 (NICE 2022)*;
- *American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College Of Endocrinology (ACE) – 2020 (AACE/ACE 2020)*;
- *Canadian Diabetes Association (CDA) – 2020 (CDA 2020)*;
- *The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) – 2020 (RACGP 2020)*;
- *World Health Organization (WHO) – 2020 (WHO 2020)*;
- *European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) – 2019 (ESC/EASD 2019)*;
- *International Diabetes Federation (IDF) – 2017 (IDF 2017)*.

Wszystkie, zarówno krajowe, jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej rekomendują w terapii cukrzycy typu 2 prowadzenie postępowania wieloaspektowego, które na początkowym etapie może obejmować wyłącznie modyfikację stylu życia chorego (leczenie żywieniowe w połączeniu z wysiłkiem fizycznym), a w dalszej kolejności jego stosowanie z dołączeniem leków przeciwcukrzycowych.

Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina lub jeśli lek ten nie jest tolerowany lub występują przeciwwskazania do jego zastosowania inne leki: inhibitory SGLT-2, pochodne sulfonilomocznika, leki inkretynowe (inhibitory DDP-4 lub agoniści receptora GLP-1) lub agonista PPAR- γ .

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Leczenie inhibitorami SGLT-2 może być wprowadzone na każdym etapie terapii i mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych.

Dodatkowo wytyczne wskazują, że na każdym etapie leczenia możliwe jest również rozpoczęcie insulinoterapii.

Wszystkie rekomendacje wskazują, że wybór leków przeciwcukrzycowych powinien być zindywidualizowany i uwzględniać przede wszystkim schorzenia towarzyszące. Wytyczne wskazują, że inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi (*PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017*), wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (*PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019*) lub przewlekłą chorobą nerek (*PTD 2022, ADA 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, ESC/EASD 2019*), nasiloną otyłością (*PTD 2022*) lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń (*PTD 2022, CDA 2020*).

Szczegółowe informacje na temat wyznaczonych wytycznymi celów terapeutycznych i leków zalecanych w kolejnych liniach farmakoterapii zebrano w poniższej tabeli.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 17. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2.

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Polska	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) (PTD 2022)	<p><u>Polskie wytyczne dotyczące postępowania klinicznego u chorych na cukrzycę.</u></p> <p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie i utrzymanie wartości docelowych HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol), z wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol): w odniesieniu do cukrzycy typu 1, w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 (o czasie trwania < 5 lat), u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby; HbA1c $\leq 8,0\%$ (≤ 64 mmol/mol): w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub z cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi; HbA1c $< 6,5\%$ u kobiet u kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę; HbA1c $< 6,0\%$ (≤ 42 mmol/mol) w II i III trymestrze ciąży, jeśli nie wiąże się z większą częstością hipoglikemii. <p>Jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku > 65. roku życia przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA1c $\leq 7\%$.</p> <p><u>Etap 1.</u> – modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenia aktywności fizycznej do 30-45 min/dzień), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z monoterapią metforminą. W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie możliwie jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu). Leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;</p> <p><u>Etap 2.</u> – terapia doustna skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR-γ. Wybór leku na wczesnym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2; modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-γ; <p><u>Etap 3.</u> –insulinoiterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> modyfikacja stylu życia i insulinoiterapia prosta przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości;
Jardiance® (empagliflozyna)		w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Ameryka Północna	American Diabetes Association (ADA) (ADA 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, pioglitazonu, flozyny) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała • uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperglykemicznego (simplifikacja): <ul style="list-style-type: none"> ○ wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nieprzestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia; ○ zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglykemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu. <p>Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, choroby sercowo-naczyniowe, problemy z nerkami, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.) oraz indywidualizować terapię. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.</p> <p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u większości pacjentów nieciężarnych celem leczenia jest wartość HbA1c <7% (<53 mmol/mol); • u części pacjentów np. pacjentów z krótkim spodziewanym czasem przeżycia lub u których leczenie uznane jak za generalnie przynoszące więcej szkód niż korzyści zaleca się złagodzenie celów kontroli glikemii do np. <8% (<64 mmol/mol) <p>Wybór leczenia należy uzależnić od stwierdzanych u pacjenta chorób współistniejących, kosztów terapii oraz dostępności do niej. Leczenie zawsze powinno obejmować modyfikację stylu życia oraz podawanie metforminy [A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub osób z grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się dodanie agonisty receptora GLP-1 i/lub inhibitora SGLT-2 o udowodnionym wpływie na ten aspekt [A]; jeśli postępowanie to nie pozwala osiągnąć docelowych wartości HbA1c należy rozważyć u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami receptora GLP-1 dodanie inhibitora SGLT-2 o udowodnionym wpływie na CV, a u chorych w trakcie leczenia inhibitorem SGLT-2 dodanie agonisty receptora GLP-1; jeśli w dalszym ciągu HbA1c znajduje się poza wartościami docelowymi należy rozważyć intensyfikację leczenia; • w przypadku pacjentów z niewydolnością serca zaleca się stosowanie inhibitora SGLT-2 o udowodnionym wpływie na ten aspekt; jeśli w dalszym ciągu HbA1c znajduje się poza wartościami docelowymi należy rozważyć intensyfikację leczenia; • w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i albuminurią zaleca się inhibitora SGLT-2 o udowodnionym wpływie na zmniejszenie progresji przewlekłych chorób nerek lub gdy leki z tej grupy są przeciwwskazane lub nietolerowane agonisty receptora GLP-1 o udowodnionym wpływie na zmniejszenie progresji przewlekłych chorób nerek; jeśli postępowanie to nie pozwala osiągnąć docelowych wartości HbA1c należy rozważyć u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami receptora GLP-1 dodanie inhibitora SGLT-2 o udowodnionym wpływie na CV, a u chorych w trakcie leczenia inhibitorem SGLT-2 dodanie agonisty receptora GLP-1; jeśli w dalszym ciągu HbA1c znajduje się poza wartościami docelowymi należy rozważyć intensyfikację leczenia;
Jardiance® (empagliflozyna)		w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez albuminurii zaleca się podawanie agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 o udowodnionym wpływie na zmniejszenie progresji przewlekłych chorób nerek; jeśli postępowanie to nie pozwala osiągnąć docelowych wartości HbA1c należy rozważyć u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami receptora GLP-1 dodanie inhibitora SGLT-2 o udowodnionym wpływie na CV, a u chorych w trakcie leczenia inhibitorem SGLT-2 dodanie agonisty receptora GLP-1; jeśli w dalszym ciągu HbA1c znajduje się poza wartościami docelowymi należy rozważyć intensyfikację leczenia; • intensyfikacja leczenia: zastosowanie agonisty receptora GLP-1, insuliny lub leczenia skojarzonego: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku braku/niskiego ryzyka hipoglikemii: DPP-4, GLP-1, SGLT-2, TZD; w przypadku pochodnych sulfonilomocznika lub insuliny bazalnej należy wybierać leki z niższym ryzykiem hipoglikemii tj. pochodne sulfonilomocznika dalszych generacji lub insulinę degludec/glargine zamiast glargine/detemir lub NPH; jeśli postępowanie to nie pozwala osiągnąć docelowych wartości HbA1c należy rozważyć dodanie kolejnego leku; ○ w przypadku, kiedy celem jest zmniejszenie masy ciała/zapobieganie jej przyrostowi należy zastosować GLP-1 lub SGLT-2; jeśli postępowanie to nie pozwala osiągnąć docelowych wartości HbA1c należy rozważyć u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami receptora GLP-1 dodanie inhibitora SGLT-2, a u chorych w trakcie leczenia inhibitorem SGLT-2 dodanie agonisty receptora GLP-1; jeśli GLP-1 są nietolerowane lub przeciwwskazane należy rozważyć DPP-4; jeśli postępowanie to nie pozwala osiągnąć docelowych wartości HbA1c należy rozważyć dodanie kolejnego leku; ○ w sytuacjach, gdy należy kierować się głównie kosztem terapii zaleca się stosowanie leków generycznych: insuliny, pochodnych sulfonilomocznika, TZD; jeśli postępowanie to nie pozwala osiągnąć docelowych wartości HbA1c należy rozważyć dodanie kolejnego leku. <p><u>Cel leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku pacjentów pozostających przy postępowaniu dietetycznym; • HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) dla pacjentów leczonych farmaceutycznie; <p><u>Leczenie początkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina, a gdy jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, należy rozważyć wstępne leczenie inhibitorem dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) lub pioglitazonem lub pochodną sulfonilomocznika lub inhibitorem SGLT-2 (u pacjentów z niewydolnością serca, miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym); • u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć dodanie do metforminy inhibitora SGLT-2; <p><u>Terapia skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy i inhibitora DPP-4 lub pioglitazonu lub pochodnej sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT-2 <p><u>Niepowodzenie leczenia terapią dwulekową:</u></p> <p>w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>
Jardiance® (empagliflozyna)		

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Ameryka Północna	American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College Of Endocrinology (ACE) (AACE/ACE 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • terapia trójlekowa (metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilomocznik lub metformina, pioglitazon i pochodna sulfonilomocznika) lub rozpoczęcie leczenia insuliną. <p><u>W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii trójlekowej, należy rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię skojarzoną metforminą, pochodną sulfonilomocznika i mimetykiem glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ \geq BMI \geq 35 kg/m² lub innymi problemami zdrowotnymi związanymi z otyłością lub ○ z BMI $<$ 35 kg/m² oraz dla których terapia insulinowa miałaby istotne konsekwencje związane z pracą zawodową lub utrata masy ciała przyniosłaby korzyści innym znaczącym chorobom współistniejącym z otyłością • zaleca się kontynuację leczenia GLP-1 tylko wtedy, gdy wystąpi korzystna odpowiedź metaboliczna (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol / mol [1,0%] HbA1c i utrata masy ciała o co najmniej 3% względem początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy); • GLP-1 w połączeniu z insuliną można podawać wyłącznie przy kontroli specjalisty. <ul style="list-style-type: none"> • wybór terapii powinien być zindywidualizowany, w oparciu o cechy charakterystyczne zarówno pacjentów (początkowa wartość HbA1C, czas trwania cukrzycy, otyłość) jak i samych leków (skuteczność przeciwhiperglykemiczną; mechanizm działania; ryzyko wywołania hipoglikemii; przyrostu masy ciała; inne niekorzystne skutki; tolerancja; łatwość użycia; prawdopodobne przestrzeganie; koszt; bezpieczeństwo lub zmniejszenie ryzyka chorób serca, nerek lub wątroby); • wybór terapii zależy od stanu układu sercowo-naczyniowego, naczyniowo-mózgowego i nerek u pacjenta; • zwykle wymagana jest terapia skojarzona, która powinna obejmować leki o uzupełniających się mechanizmach działania; • leczenie metforminą jest związane z niskim ryzykiem hipoglikemii, może sprzyjać niewielkiej utracie wagi i ma dobrą skuteczność przeciwhiperglykemiczną w dawkach od 1000 do 2000 mg / dobę. Jej działanie jest dość trwałe, a także zapewnia bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika; • agonści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) posiadają silne właściwości obniżania stężenia HbA1c, leczenie nimi jest zwykle związane z utratą masy ciała oraz redukcją lipidów i ciśnienia krwi; <p><u>Leczenie początkowe (etap 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z cukrzycą o niedawnym początku lub łagodną hiperglykemią (HbA1c $<$7,5%) zaleca się modyfikację stylu życia i metforminę; • u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i / lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach w przypadku takich chorób; • inne akceptowalne alternatywy dla metforminy w terapii początkowej obejmują inhibitory DPP-4 i tiazolidynodionu, inhibitor alfa-glukozydazy, sulfonilomocznik w monoterapii dla wybranych pacjentów; <p><u>Etap II (HbA1c \geq7,5%-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona: jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy (jeśli nie jest przeciwwskazana) i innego leku w kolejności od najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, DPP-4, tiazolidynodion, sulfonilomocznik/glinidy, insulina bazowa, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy;
Jardiance® (empagliflozyna)	w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z nietolerancją metforminy należy rozważyć zastosowanie dwóch leków o uzupełniających się mechanizmach działania z różnych klas. Do leczenia cukrzycy dostępne są kombinacje leków doustnych o ustalonej dawce (pojedyncza pigułka), w tym metformina i / lub inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, tiazolidynodion i sulfonilomocznik. Dostępne są również kombinacje agonistów receptora GLP-1 i insuliny podstawowej o ustalonych proporcjach <p><u>Etap III (HbA1c \geq7,5% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapia trójlekowa (terapia dwulekowa (jak powyżej) + w kolejności od najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, tiazolidynodion, sulfonilomocznik/glinidy, insulina bazowa, DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy. <p><u>Etap IV (HbA1c $>$9,0%; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej):</u> należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych; jeśli wyjściowy poziom HbA1c $>$ 8,0% i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat (przyjmowanie dwóch leków hipoglikemicznych) szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa, niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne; gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazalnej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami <hr/> <ul style="list-style-type: none"> u wszystkich pacjentów w momencie diagnozy należy rozpocząć postępowanie behawioralne [B, 2]; leczenie metforminą może być rozpoczęte w momencie diagnozy, w połączeniu z postępowaniem behawioralnym [B, konsensus]; jeśli cele kontroli glikemii nie zostały osiągnięte w ciągu 3 miesięcy pomimo wdrożonego postępowania behawioralnego należy rozpocząć leczenie przeciwhiperqlikemiczne w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikrokrążeniowych [A, 1A]. Metforminę należy stosować zwykle jako lek pierwszego wyboru z uwagi na niskie ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała [A, 1A] oraz długoletnie doświadczenie z tą substancją [D, konsensus]; w przypadku gdy wartości HbA1c wynoszą \geq1,5% powyżej docelowych należy rozważyć terapię dwulekową, metforminą i innym lekiem przeciw-cukrzycowym – SGLT-2 lub DPP-4 [B, 2]; u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek leczenie należy rozpocząć od substancji z klas o udowodnionym wpływie na poszczególne aspekty: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową od GLP-1 lub SGLT-2, które są zdolne do zmniejszenia ryzyka MACE [A, 1A dla semaglutyd s.c.; A,1A dla empagliflozyny; B, 2 dla kanagliflozyny], HHF [B, 2 dla empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny], progresji nefropatii [B, 2 dla empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny]; w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 oraz HF w wywiadzie (frakcja wyrzutowa 40%) należy zastosować SGLT-2, jeśli eGFR $>$30 ml/min/1,73 m² [A, 1A dla dapagliflozyny; A,1 dla empagliflozyny i kanagliflozyny]; unikać TZD i saksagliptyny z uwagi na zwiększone ryzyko HF [A, 1A] w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek z eGFR $>$30 ml/min/1,73 m² należy stosować SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka progresji nefropatii [A, 1A dla kanagliflozyny; 1 dla empagliflozyny i dapagliflozyny], HHF [A, 1 dla kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny], MACE [B, 2 dla kanagliflozyny; C,3 dla empagliflozyny];

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw-cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Australia	The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) (RACGP 2020)	<ul style="list-style-type: none"> o można również uznać, że GLP-1 zmniejszają ryzyko MACE [B, 2 dla liraglutylu i semaglutylu]; • u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają dostosowania leczenia w celu poprawy kontroli glikemii należy zindywidualizować wybór leków przeciwcukrzycowych: <ul style="list-style-type: none"> o w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 60 lat i ≥ 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się dołączenie leków z następujących klas: GLP-1 o udowodnionym wpływie na MACE [A, 1A dla dulaglutylu; B, 2 dla liraglutylu; C, 2 dla semaglutylu s.c.] lub SGLT-2, jeśli eGFR >30 ml/min/1,73 m², dla których wykazano wpływ na zmniejszenie ryzyka HHF [B, 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny] i progresji nefropatii [C, 3 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny]; o jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii należy włączyć leki inkretynowe (DPP-4 lub GLP-1), SGLT-2, akarboza i/lub pioglitazon [A, 1A]; o jeśli priorytetem jest zmniejszenie masy ciała należy włączyć GLP-1 i/lub SGLT-2 [1, 1A]; <p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie i utrzymanie wartości docelowych HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol)</p> <p><u>Terapia pierwszej linii:</u> metformina, a gdy jest przeciwwskazana/nietolerowana, wytyczne zalecają sulfonilomocznik, insulinę i rzadziej stosowane: akarboza lub inhibitor SGLT-2, tiazolidynodion lub GLP-1.</p> <p><u>Jeżeli docelowy poziom HbA1c nie zostanie osiągnięty po 3 miesiącach - druga linia leczenia:</u> przy wyborze leku drugiego rzutu należy kierować się względami klinicznymi (obecność lub wysokie ryzyko choroby układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, hipoglikemii), profilem działań niepożądanych, przeciwwskazaniami i kosztami. Zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, sulfonilomocznik, GLP-1, alternatywnie insulina i rzadziej stosowane akarboza lub tiazolidynodion. <p><u>Trzecia linia leczenia:</u> należy podać dodatkowy lek doustny lub GLP-1 lub insulinę. Przy wyborze leku trzeciego rzutu należy kierować się względami klinicznymi, jak powyżej. Uwaga: kombinacje niezatwierdzone przez PBS obejmują GLP-1 z SGLT-2 lub GLP-1 z insuliną. Należy rozważyć odstawienie jakiegokolwiek leku drugiej linii, który nie zmniejszył HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne. Zalecane leki jak przy drugiej linii leczenia.</p> <p><u>Następnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli stosowane są metformina + sulfonilomocznik + DPP-4, należy rozważyć dodanie SGLT-2 lub zamianę DPP-4 na GLP1 lub SGLT-2; • jeśli stosowane są metformina + DPP-4 + SGLT-2, należy rozważyć dodanie sulfonilomocznika lub insuliny; • jeśli stosowane są GLP-1 (eksenatyd), należy rozważyć dodanie insuliny; • jeśli stosowana jest insulina podstawowa, należy rozważyć dodanie SGLT-2 i GLP-1 lub insuliny w bolusie; • należy rozważyć przerwanie leczenia trzeciego rzutu, które nie zmniejszyło HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jego kontynuowanie jest wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne; • w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem / rozpoznaną CVD badania wykazały poprawę poważnych niepożądanych sercowo-naczyniowych punktów końcowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) / HF podczas stosowania SGLT-2, GLP-1 oraz metforminy.
Jardiance® (empagliflozyna)		w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Wytyczne międzynarodowe	World Health Organization (WHO) (WHO 2020)	<p><u>Cel leczenia:</u> u większości dorosłych docelowa wartość HbA1c wynosi 7,0% (53 mmol/mol). U osób z częstą ciężką hipoglikemią, zaawansowanymi powikłaniami lub krótką oczekiwaną długością życia wartość HbA1c może ulec obniżeniu (np. do <8% lub <64 mmol/mol).</p> <p><u>Leczenie początkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia metforminą: metformina nie powoduje przyrostu masy ciała ani hipoglikemii i jest zalecanym leczeniem początkowym dla osób, które nie osiągają pożądanej kontroli glikemii poprzez dietę i aktywność fizyczną; sulfonylomocznik drugiej generacji (najlepiej gliklazyd) może być stosowany jako leczenie początkowe, gdy metformina jest przeciwwskazana (przewlekła choroba nerek, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, osoby nadużywające alkoholu, osoby z kwasicą mleczanową w wywiadzie) lub nie jest tolerowana (może powodować przyrost masy ciała lub hipoglikemię); nie wykazano, aby inne leki były lepsze od metforminy lub pochodnych sulfonylomocznika pod względem kontroli glikemii i długoterminowych wyników leczenia jako leczenie początkowe; <p><u>Intensyfikacja leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> metformina i pochodna sulfonylomocznika drugiej generacji (najlepiej gliklazyd); pacjentom z hiperglikemią i objawami choroby należy podać pochodną sulfonylomocznika lub skierować na leczenie insuliną. W przypadku braku kontroli glikemii za pomocą metforminy i sulfonylomocznika zaleca się leczenie insuliną lub dodanie insuliny ludzkiej (nie zaleca się rutynowego stosowania analogów insuliny, ponieważ są droższe niż insulina ludzka i istnieje znaczna niepewność co do korzyści z ich stosowania, zwłaszcza u osób z cukrzycą typu 2); w przypadku braku możliwości zastosowania insuliny (np. cena, problem z podawaniem) można dodać inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynodion, ale nie są one zalecane do rutynowego stosowania ze względu na wysokie koszty i niepewność co do korzyści z ich stosowania, z wyjątkiem inhibitorów SGLT-2.
Europa	European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) (ESC/EASD 2019)	<p><u>Wytyczne dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi.</u></p> <p><u>Cel leczenia:</u> U większości dorosłych docelowa wartość HbA1c wynosi <7,0% (<53 mmol/mol). W indywidualnych przypadkach można zalecać bardziej restrykcyjną docelową wartość HbA1c <6,5% (<48 mmol/mol), o ile można ją osiągnąć bez istotnej hipoglikemii lub innych działań niepożądanych. U chorych starszych może być właściwa mniej restrykcyjna docelowa wartość HbA1c <8,0% (<64 mmol/mol) lub ≤9,0% (≤75 mmol/mol).</p> <p><u>Leczenie obniżające glikemię w cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u chorych ze współwystępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD) lub z bardzo dużym / dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (CV), w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A); empagliflozyna jest zalecana u chorych ze współwystępującą CVD, w celu redukcji ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B); liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u chorych ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A); liraglutyd jest zalecany u chorych ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B);
Jardiance® (empagliflozyna)		w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> saksagliptyny nie zaleca się u chorych obciążonych dużym ryzykiem HF; należy rozważyć stosowanie metforminy u chorych z nadwagą, u których nie występuje CVD lub którzy są obciążeni umiarkowanym ryzykiem CV (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C); kontrolę glikemii za pomocą insulinoterapii należy rozważyć u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) z istotną hiperglikemią (>10 mmol/l lub >180 mg/dl), dostosowując docelowe wartości glikemii do chorób towarzyszących (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C); <p><u>Leczenie redukujące ryzyko niewydolności serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę) zaleca się w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (klasa zalecenia I, poziom dowodów A); należy rozważyć metforminę u chorych ze współwystępującą niewydolnością serca, jeżeli eGFR wynosi >30 ml/min/1,73 m²); agoniści receptora GLP-1 (liksyzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd oraz dulaglutyd) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można rozważyć ich stosowanie u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIB, poziom dowodów A); inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można rozważyć ich stosowanie u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B); można rozważyć stosowanie insulinoterapii u chorych zaawansowaną skurczową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C); nie zaleca się tiazolidynedionów (pioglitazonu i rozyglitazonu) u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A); nie zaleca się saksagliptyny u chorych obciążonych dużym ryzykiem niewydolności serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów B); <p><u>Leczenie przewlekłej choroby nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie inhibitorami SGLT-2 wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i zaleca się je przy eGFR mieszczącej się w zakresie 30–90 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia I, poziom dowodów B); leczenie z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd i semaglutyd) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i należy je rozważyć przy eGFR >30 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B)
Wytyczne międzynarodowe	International Diabetes Federation (IDF) (IDF 2017)	<ul style="list-style-type: none"> metformina w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru w przypadku jej nietolerancji zaleca się inne leki obniżające stężenie glukozy, pochodne sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu / gliburydu), inhibitory α-glukozydazy lub inhibitory DPP4, a gdy głównym problemem jest nadwaga należy rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 jako pierwszą opcję; należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od skojarzenia metforminy i innego leku obniżającego stężenie glukozy, gdy wyjściowa wartość HbA1c wynosi od 1% do 2% powyżej docelowej wartości. Preferowanymi kombinacjami może być metformina plus pochodne sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu / gliburydu), inhibitor DPP4 lub inhibitor SGLT-2; należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od zastosowania samej insuliny lub w połączeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy u niestabilnych chorych, z objawami ostrej dekomensacji (odwodnienie, ostra utrata masy ciała, ostra choroba, bardzo wysoki poziom glukozy i obecność ketonów);
Jardiance® (empagliflozyna)		w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> • kiedy monoterapia metforminą lub innym lekiem jest niewystarczająca, należy rozważyć dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy. Najlepszym wyborem jest pochodna sulfonylomocznika (oprócz glibenklamidu / gliburydu), inhibitor DPP4 lub inhibitor SGLT-2. Można również zastosować inhibitory α-glukozydazy. Agonista receptora GLP1 jest zalecany, jeśli priorytetem jest utrata masy ciała, a lek jest niedrogi; • zaleca się uwzględnienie profilu pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania choroby) przy wyborze najlepszego leku obniżającego stężenie glukozy; • terapia trójlekowa jest zalecana w przypadku niedostatecznej efektywności leczenia dwoma lekami. 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; • empagliflozyna, kanagliflozyna oraz długodziałający agoniści receptora GLP1 (liraglutyd i semaglutyd) wykazały znaczące zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, co może zostać uwzględnione przy wyborze leku obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Data ostatniego wyszukiwania: 09.06.2022 r.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2.9.2 Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce

W chwili obecnej w warunkach polskich finansowaniem ze środków publicznych objęte są następujące terapie stosowane w cukrzycy:

- inhibitory α -glukozydazy (akarboza),
- pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd),
- pochodne biguanidu (metformina),
- inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna),
- agoniści GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd),
- glukagon,
- insuliny (MZ 21/06/2022).

Ponadto na mocy art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.) w grupie chorych w wieku powyżej 75 lat bezpłatnie wydawane są produkty lecznicze zawierające metforminę i z grupy insuliny (MZ 21/06/2022).

Szczegółowe informacje o poszczególnych produktach leczniczych z tych grup wraz z określeniem poziomu ich finansowania zamieszczono w rozdziale 10.1 w załączniku.

2.1 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Ryzyko zachorowalności i śmiertelności związane ze współistniejącymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi jest nieproporcjonalnie wyższe wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i odpowiada za ponad 70% zgonów w tej populacji. Wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych przyczynia się do znaczącego spadku jakości życia pacjentów oraz generuje znaczne obciążenia dla systemów finansowania opieki zdrowotnej oraz opieki społecznej.

Jak wykazano w badaniach, nowsze leki przeciwcukrzycowe wprowadzone w ciągu ostatniej dekady, w tym inhibitory SGLT2, do których należy empagliflozyna, i agoniści receptora GLP-1, znacznie zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych. Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 2 wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, że inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi (*PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017*) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (*PTD 2022, ADA 2022,*

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019). Poza inhibitorami SGLT-2 w tej grupie pacjentów rekomenduje się zastosowanie głównie agonistów receptora GLP-1 (*PTD 2022, ADA 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017*), jednak inne leki również mogą być zastosowane (DPP-4: *ESC/EASD 2019*).

Należy podkreślić, że zgodnie z zapisami refundacyjnymi flozyny (inhibitory SGLT-2) mogą być stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale przed włączeniem insuliny i leczonych już co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy oraz z wysokim HbA1c $\geq 8\%$. Powoduje to brak możliwości zastosowania flozyn w części populacji chorych z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których zapisy refundacyjne uniemożliwiają również zastosowanie innych klas zalecanych leków, np. agonistów receptora GLP-1. Brak objęcia refundacją flozyn zgodnie z ich zapisami rejestracyjnymi w pełnej populacji chorych z cukrzycą typu 2 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną w polskich warunkach.

3 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Jardiance® został zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy (*ChPL Jardiance 2022*).

W chwili obecnej lek ten jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy 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 (*MZ 21/06/2022*).

Nową łączną populację refundacyjną dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- palenie tytoniu,
- otyłość.

Zapisy te wskazują, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorych już stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c <8%. Stanowi to odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych z cukrzycą typu 2 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nieobjętych refundacją flozyn zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz zaleceniami polskich i zagranicznych gremiów naukowych.

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z aktualnie wnioskowanym rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla leku Jardiance® nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorych już stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c <8%.

W 2020 roku w takim samym wskazaniu refundacyjnym był oceniany lek Forxiga (dapagliflozyna). Na potrzeby wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga zostało wykonane oszacowanie liczebności populacji docelowej, które zostało pozytywnie ocenione przez Agencję w Analizie weryfikacyjnej. Analitycy Agencji nie mieli uwag do sposobu przeprowadzonego oszacowania oraz do przyjętych założeń i wykorzystanych źródeł danych. Wobec powyższego ze względu na potwierdzoną prawidłowość oszacowania liczebności populacji docelowej dla leku Forxiga w takim samym wskazaniu jak aktualnie wnioskowane dla leku Jardiance® w niniejszym raporcie zaktualizowano oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonane dla leku Forxiga i przyjęto je jako podstawowe oszacowanie liczebności populacji docelowej (*BIA Forxiga 2020, AWA Forxiga 2020*).

Przyjęto następujące kroki mające na celu oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Jardiance®:

1. Oszacowanie liczby chorych na cukrzycę typu 2 którzy są leczeni farmakologicznie w Polsce, a następnie kolejno oszacowanie udziału chorych:
 - a. leczonych / nieleczonych insuliną;
 - b. otrzymujących leczenie przeciwcukrzycowymi lekami doustnymi w monoterapii oraz jako leczenie skojarzone;
 - c. spełniających kryterium braku uszkodzenia nerek;
 - d. z niewystarczającą kontrolą glikemii;
 - e. z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.

Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię (tj. metformini hydrochloridum, pochodne sulfonilomocznika, insulin, acarbosum i inne) zaczerpnięto z raportu NFZ na lata 2013-2018, a następnie ekstrapolowano zgodnie z trendem liniowym na 2022 rok – i wyniosła ona 3 068 399 chorych. Następnie na podstawie danych z raportu NFZ dotyczącego cukrzycy oszacowano, że odsetek chorych z cukrzycą typu 2 wynosi 88,8% (*NFZ 2019, BIA Forxiga 2020*). W następnym etapie uwzględniono,

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

analogicznie jak w analizie wpływu na budżet dla leku Forxiga, kryterium braku uszkodzenia nerek - udział pacjentów z wczesną cukrzycą typu 2, którzy otrzymują przeciwcukrzycowe leczenie doustne oraz chorych zaawansowanych leczonych insuliną bez uszkodzenia nerek wynosi kolejno 93,2% oraz 81,1% (*Sieradzki 2006, ARETAEUS, Witek 2012, DEPAC, BIA Forxiga 2020*). Następnie w celu wyodrębnienia chorych, u których empagliflozyna jest już aktualnie refundowana oszacowano udziały chorych otrzymujących leczenie co najmniej 2 lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną w skojarzeniu z doustnym leczeniem przeciwcukrzycowym. Udziały te ustalono na podstawie danych NFZ dotyczących najczęstszych kombinacji wykupowanych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy przez dorosłych pacjentów. Zgodnie z raportem NFZ leczeni 1 lekiem doustnym, co najmniej 2 lekami doustnymi lub insuliną w skojarzeniu z leczeniem doustnym stanowią odpowiednio 60,6%, 24,2% oraz 15,2% (*NFZ 2019, BIA Forxiga 2020*). Wnioskowane poszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Jardiance® dotyczy chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, podczas gdy aktualnie lek Jardiance® refundowany jest wyłącznie w podgrupie chorych z HbA1c $\geq 8\%$ - udziały tych podgrup chorych przyjęto następująco:

- udział chorych z HbA1c $\geq 8\%$ wyniósł 29,9% na podstawie rozkładu normalnego z badania *Witek 2012*;
- udział chorych z HbA1c $> 7\%$ wyniósł 47,9% na podstawie charakterystyki pacjentów z badania *Witek 2012*.

Ostatnim kryterium zawężającym liczebność populacji docelowej jest bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących odsetka chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w analizie *BIA Forxiga 2020* przyjęto założenie upraszczające w oszacowaniu liczebności populacji docelowej odnoszące się do pierwszego punktu tj. potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, pod którym rozumiano zdarzenia wymienione w badaniu *DECLARE*. W opracowaniu dla leku Forxiga przyjęto na podstawie zlecenie dla leku Ozempic, że odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym wynosi 52,3% (*BIA Forxiga 2020*).

Tabela 18. Liczebności populacji chorych na cukrzycę typu 2 spełniających kryteria refundacyjne dla leku Jardiance® – 2022 rok.

Kryterium	1 OAD	≤ 2 OADs	INS + OAD/OADs
(1) Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 068 399	3 068 399	3 068 399
<i>Udział chorych na T2DM</i>	<i>88,9%</i>	<i>88,9%</i>	<i>88,9%</i>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kryterium	1 OAD	≤ 2 OADs	INS + OAD/OADs
(2) Liczba chorych na T2DM stosujących farmakoterapię	2 726 272	2 726 272	2 726 272
<i>Udział chorych spełniających kryterium braku uszkodzenia nerek</i>	93,2%	93,2%	81,1%
(3) Liczba chorych na T2DM stosujących farmakoterapię bez uszkodzenia nerek	2 541 476	2 541 476	2 210 902
<i>Udział chorych stosujących: 1 OAD, ≤ 2 OAD, INS</i>	60,6%	24,2%	15,2%
(4) Liczba chorych na T2DM stosujących 1 OAD, ≤ 2 OAD, INS	1 540 135	615 037	336 057
<i>Udział chorych T2DM z HbA1c ≥ 8%</i>	-	29,9%	-
(5) Liczba chorych T2DM z HbA1c ≥ 8%	--	183 896	-
<i>Udział chorych T2DM z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 7%)</i>	47,9%	47,9%	47,9%
(6) Liczba chorych T2DM z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 7%)	737 725	294 603	160 971
(6-5) Liczba chorych T2DM z HbA1c między <7% , a ≤ 8%	-	110 707	-
<i>Udział chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</i>	52,3%	52,3%	52,3%
(8) Liczba chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	385 461	57 844	84 108
Populacja, w której floszyny są aktualnie refundowane:			
Liczba chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (OADs i HbA1C >8%)	-	96 086	-
Populacja, w której wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych			
Liczba chorych na T2DM leczonych farmakologicznie z niewystarczająco kontrolowaną glikemią oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	385 461	57 844	84 108

Podsumowując w 2022 roku liczebność populacji docelowej wynosi 623 499 pacjentów, z czego 96 086 spełnia aktualnie obowiązujące kryteria refundacyjne dla leku Jardiance®, a 527 413 chorych spełnia nowe rozszerzone kryteria refundacyjne dla leku Jardiance®.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT-2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT-2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu (*ChPL Jardiance 2022*).

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie 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 SGLT-2 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 (*ChPL Jardiance 2022*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Jardiance z dnia 20 czerwca 2022 r. (*ChPL Jardiance 2022*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Jardiance 10 mg tabletki powlekane EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018 Jardiance 25 mg tabletki powlekane EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	EU/1/14/930/007 EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	20 czerwca 2022
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2)
	Kod ATC	A10BK03
	Dostępne preparaty	Jardiance 10 mg tabletki powlekane Jardiance 25 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	<u>Mechanizm działania</u>	Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT-2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT-2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych 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.
		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 SGLT-2 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. 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. 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

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. *Homeostasis Model Assessment* – β). 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.

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jardiance we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w niewydolności serca.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h/l i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h/l i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [^{14}C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania *in vitro* sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzężanie z kwasem glukuronowym przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnięte było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [¹⁴C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmieniony lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmieniony lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek*

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 30-< 90 ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było o ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a C_{max}, odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Wskaźnik masy ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

<p>Wskazanie</p>	<p><i>Rasa</i></p> <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.</p> <p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <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. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <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 tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 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><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Wszystkie wskazania</u></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> <p>W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Szczególne grupy pacjentówUpośledzenie czynności nerek

U pacjentów z cukrzycą typu 2 skuteczność empagliflozyny w kontrolowaniu glikemii zależy od czynności nerek. Aby zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe, u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² dodatkowo do standardowego leczenia należy stosować 10 mg empagliflozyny raz na dobę (patrz: tabela poniżej). Ze względu na to, że skuteczność empagliflozyny w zmniejszaniu glikemii jest mniejsza u pacjentów z umiarkowanym uszkodzeniem nerek i prawdopodobnie nieobecna u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy. W tabeli poniżej umieszczono informacje dotyczące dostosowywania dawki w zależności od wartości eGFR lub CrCl.

Tabela 20. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki empagliflozyny w zależności od wartości eGFR lub CrCl.

Wskazanie	eGFR [ml/min/1,73 m ²] lub CrCl [ml/min]	Całkowita dawka dobową
Cukrzyca typu 2	≥ 60	Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg empagliflozyny.
	45 do <60	Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny [@] . Kontynuować stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny u pacjentów, którzy już przyjmują produkt leczniczy Jardiance.
	30 do <45 [@]	Rozpocząć od dawki 10 mg empagliflozyny. Kontynuować stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny u pacjentów, którzy już przyjmują produkt leczniczy Jardiance.
Niewydolność serca (z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2)	<30	Nie zaleca się stosowania empagliflozyny.
	≥ 20	Zalecana dawka dobową to 10 mg empagliflozyny.
	< 20	Nie zaleca się stosowania empagliflozyny.

[@] pacjenci z cukrzycą typu 2 i z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.

W przypadku leczenia niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2 stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny można rozpocząć lub kontynuować leczenie do wartości eGFR równej 20 ml/min/1,73 m² lub wartości CrCl równej 20 ml/min.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

	<p>Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN), ani u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić stosowanie w tej grupie pacjentów.</p> <p><i>Upośledzenie czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><u>Kwasica ketonowa</u></p> <p>U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT-2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.</p> <p>Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. <i>latent autoimmune diabetes in adults</i> - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT-2.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorem SGLT-2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT-2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Produktu leczniczego Jardiance nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.

Niewydolność nerek

We wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl <60 ml/min dawka dobową empagliflozyny jest ograniczona do 10 mg. Nie zaleca się stosowania empagliflozyny w przypadku wartości eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej 30 ml/min.

We wskazaniu niewydolność serca nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z wartością eGFR <20 ml/min/1,73 m².

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić stosowanie w tej grupie pacjentów.

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok.
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE).

Powikłane zakażenia dróg moczowych

U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicy moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT-2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT-2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Przewlekła choroba nerek

Istnieje doświadczenie dotyczące stosowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²) z albuminurią i bez albuminurii. Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

Nie prowadzono specyficznych badań u pacjentów z chorobą naciekową lub kardiomiopatią takotsubo. Z tego powodu nie określono skuteczności u tych pacjentów.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczenie stężenia 1,5-AG nie jest mierzalne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Każda tabletka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Nie określono.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Jardiance nie jest objęty finansowaniem w warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu (MZ 21/06/2022). Wskazania, w których produkt leczniczy Jardiance jest finansowany podsumowano poniżej.

Jardiance® (empagliflozyna) | w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 21. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 21/06/2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe- flozyny	146,99	154,34	170,38	166,26	<p><1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;</p> <p><2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF\leq40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów</p>	30%	54,00

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

W 2017 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poddała ocenie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jardiance® we wskazaniu leczenia pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie leku refundacją we wnioskowanym wskazaniu, nie zgłaszając uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i zwracając uwagę na konieczność dokonania ponownej oceny po dwóch latach. Prezes AOTMiT rekomendował objęcie refundacją leku Jardiance® w ramach nowej grupy limitowej jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności (AOTMiT 029/2017).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Jardiance® w leczeniu pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*,

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Wyszukiwanie przeprowadzono: 14.06.2022 r.

Dane dotyczące empagliflozyny odnaleziono na stronach NCPE, SMC, AWMSG, NICE, IQWiG/G-BA, HAS, CADTH, PBAC – wyniki wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla empagliflozyny.

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendacja	Uwagi
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2014	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii; • w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w tym insuliną
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	2014	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i leczeniem standardowym, • w skojarzeniu z insuliną i leczeniem standardowym
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2016	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u chorych, u których niemożliwe jest zastosowanie metforminy (po spełnieniu warunków określonych w <i>NICE 2016a</i>).
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	2015 2016 2018	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub z metforminą i tiazolidinedionem, • w skojarzeniu z insuliną i z / bez innymi lekami przeciwcukrzycowymi • <u>u chorych z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym</u>
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2014 2016	pozytywna z ograniczeniami	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną • w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika • <u>u chorych z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową z nieadekwatną kontrolą glikemii</u>
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2014	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika
		2016	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendacja	Uwagi
		2019	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii • w skojarzeniu z metforminą • w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika • w skojarzeniu z insuliną z lub bez metforminy
		2020	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i insuliną
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2014 2015 2015a	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika • w skojarzeniu z insuliną z lub bez metforminy • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

Na stronach internetowych **National Centre for Pharmacoeconomics** odnaleziono informację o przeprowadzonej w 2014 r. szybkiej ocenie (*rapid review*) produktu leczniczego Jardiance:

- w monoterapii, w sytuacji, kiedy dieta oraz wysiłek fizyczny nie zapewniają adekwatnej kontroli glikemii u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane ze względu na nietolerancję,
- w skojarzeniu (jako terapia *add-on*) z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, w sytuacji, kiedy stosowane w połączeniu z dietą oraz wysiłkiem fizycznym nie zapewniają adekwatnej kontroli glikemii,

na podstawie którego podjęto decyzję o braku konieczności przeprowadzenia pełnej oceny farmakoeconomicznej (*NCPE 2014*).

Podobnie agencja **Scottish Medicines Consortium** wydała pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji empagliflozyny stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych jako terapia dodana (*add-on*) w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, w sytuacji, kiedy stosowane w połączeniu z dietą oraz wysiłkiem fizycznym nie zapewniają adekwatnej kontroli glikemii. Stosowanie produktu leczniczego Jardiance powinno być jednak ograniczone do:

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą, jeśli stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niezalecane,
- terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i leczeniem standardowym (*standard of care*),
- terapii dodanej do insuliny w skojarzeniu z insuliną i leczeniem standardowym (*SMC 2014*).

Również walijska agencja HTA **All Wales Medicines Strategy Group** rekomenduje refundację empagliflozyny, jako opcji terapeutycznej w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w monoterapii, kiedy dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają osiągnąć adekwatnej kontroli glikemii, u chorych z nietolerancją na metforminę, jednak w 2016 r. do rekomendacji dodano adnotację, że została ona zastąpiona przez wytyczne NICE opisane poniżej (*AWMSG 2016*). Wydanie decyzji dotyczącej stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, zostało odroczone ze względu na planowaną ocenę przez NICE (*AWMSG 2014*).

Eksperti agencji **National Institute for Health and Clinical Excellence** zalecają stosowanie empagliflozyny jako opcji leczenia chorych z cukrzycą typu 2:

- w ramach terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą, wyłącznie, jeśli istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja terapii pochodnymi sulfonilomocznika lub istnieje znamienne ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji,
- w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidinedionem,
- w skojarzeniu z insuliną i z /bez innymi lekami przeciwcukrzycowymi (*NICE 2015*).

Ponadto eksperci NICE podkreślili, iż chorzy którzy rozpoczęli wcześniej terapię empagliflozyną w ramach NHS w schematach innych niż opisane powinni kontynuować terapię, aż do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o jej zakończeniu (*NICE 2015*). Dodatkowo eksperci NICE w 2016 r. wydali rekomendację dotyczącą stosowania empagliflozyny, kanagliflozyny oraz dapagliflozyny w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w przypadku których istnieją przeciwwskazania do leczenia metforminą lub leczenie to nie jest tolerowane, jeśli dieta i ćwiczenia fizyczne nie pozwalają na osiągnięcie adekwatnej kontroli glikemii i gdy:

- inhibitory DPP-4 byłyby w innym przypadku przepisywane i
- stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub pioglitazonu nie jest właściwe (*NICE 2016a*).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Dodatkowo w 2018 r. zawieszono postępowanie dotyczące oceny zasadności refundacji empagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym, podkreślając w uzasadnieniu, że populacja ta była już przedmiotem oceny w ramach poprzednich wniosków i że jest objęta leczeniem empagliflozyną (*NICE 2018*).

Odnaleziono także opinię ekspertów *Haute Autorité de Santé* (HAS), zgodnie z którą korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania produktu leczniczego Jardiance nie uzasadnia jego refundacji w skojarzeniu z metforminą oraz w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną, w ramach *National Health Insurance* oraz w ramach listy leków do stosowania w warunkach szpitalnych z proponowanym poziomem refundacji 30% (*HAS 2014*). Ponowna ocena produktu leczniczego Jardiance® przeprowadzona w 2016 r., dotycząca tożsamyh skojarzeń lekowych, pozwoliła na objęcie go refundacją z poziomem finansowania 65%. W ocenie korzyści klinicznej (z fr. *Service médical rendu*, SMR) Komisja Przejrzystości wskazywała na istnienie korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania empagliflozyny w ramach wymienionych powyżej terapii dwu- lub trójlekowych. W trakcie oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (z fr. *Amélioration du service médical rendu*, ASMR), biorąc pod uwagę nowe dowody kliniczne dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz wyniki próby *EMPA-REG OUTCOME*, jednocześnie zwracając uwagę, że brak jest wysokiej jakości wyników dotyczących zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyka zgonu (badanie *EMPA-REG OUTCOME* zostało zaprojektowane celem potwierdzenia bezpieczeństwa empagliflozyny w kontekście wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe) Komisja Przejrzystości uznała, że brak jest przesłanek wskazujących na poprawę rzeczywistych korzyści klinicznych u pacjentów, u których empagliflozyna stosowana była w terapii dwulekowej (z metforminą) lub trójlekowej (z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub insuliną) (*HAS 2016*). W 2019 r. przeprowadzono ponowną ocenę, mającą na celu określenie klinicznie adekwatnych komparatorów oraz aktualizację oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych – ponownie do oceny przedłożono zaktualizowane wyniki bezpieczeństwa z próby *EMPA-REG OUTCOME*, co spowodowało, że korzyść kliniczna została oceniona jako niewystarczająca (*HAS 2019*). W 2020 r. pozytywnie zaopiniowano refundację leku Jardiance® w leczeniu w ramach terapii dwulekowej z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika oraz w terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i insuliną. W trakcie oceny SMR wskazano na znaczącą korzyść z terapii oraz przyznano IV stopień w ocenie ASMR w wymienionych skojarzeniach (*HAS 2020*).

Zgodnie z zaleceniami *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* empagliflozyna może być stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, jeśli spełnione zostaną następujące warunki:

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- lek będzie stosowany jako terapia dodana (*add-on*) do skojarzenia metformina + pochodna sulfonylomocznika, dla których insulina nie stanowi opcji terapeutycznej,
- koszt terapii empagliflozyną nie będzie przekraczał kosztu najmniej kosztochłonnej terapii lekami z klas inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) i inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4) (CADTH 2015).

Na stronie tej agencji zamieszczono ponadto informację na temat wyników postępowania w sprawie oceny preparatu Jardiance® we wskazaniu zapobieganie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2, które zakończyło się wydaniem pozytywnej rekomendacji. W opinii ekspertów refundacją powinni zostać objęci chorzy z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową z nieadekwatną kontrolą glikemii, którzy spełniają następujące kryteria:

- nieadekwatna kontrola glikemii utrzymuje się pomimo zastosowania adekwatnego leczenia metforminą,
- choroba sercowo-naczyniowa została udokumentowana zgodnie z kryteriami w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (CADTH 2016).

Również na stronach *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odnaleziono informację dotyczącą refundacji produktu leczniczego Jardiance® jako trzeciej linii leczenia chorych z cukrzycą typu 2, podawanej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika, jeśli terapia ta nie pozwalała na osiągnięcie adekwatnej kontroli glikemii i jeśli:

- chory ma/miał HbA1c >7% przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem DPP-4 (gliptyną), tiazolidinedionem (glitazon), GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2 lub
- chory ma/miał stężenie glukozy we krwi >10 mmol/l w trakcie >20% oznaczeń w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem DPP-4 (gliptyną), tiazolidinedionem (glitazon), GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2, jeśli oznaczenie HbA1c jest klinicznie niewłaściwe (*inappropriate*) (PBAC 2014).

Dodatkowo w 2015 r. eksperci przychyłili się do finansowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną z lub jednoczesnym zastosowaniem metforminy (PBAC 2015), a także w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (PBAC 2015a).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Niemiecka agencja HTA *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* zamieściła na swoich stronach informację na temat oceny produktu leczniczego Jardiance®, jednak odnalezione dowody naukowe nie pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnego porównania bezpośredniego lub pośredniego z predefiniowanymi komparatorami, a tym samym na ocenę wartości dodanej terapii (*IQWiG 2014, IQWiG 2014a*). W 2016 r. na stronie agencji opublikowano aktualizację oceny, w której, w odniesieniu do próby *EMPA-REG OUTCOME* zauważono, iż:

- leczenie przeciwcukrzycowe stosowane w badaniu w opinii analityków nie stanowiło standardu postępowania – nie było ono dostosowane do wartości referencyjnych stężenia glukozy określonych wytycznymi, a zwiększanie jego intensywności dopuszczalne było jedynie jako procedura ratunkowa, a nie jako część planowego postępowania,
- wysoki odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym charakteryzował się wartością ciśnienia skurczowego > 140 mmHg, co wskazuje na fakt, iż nieprawidłowo stosowano leczenie mające na celu jego obniżenie,
- pozytywne wyniki oceny efektywności terapii były bardziej zauważalne wśród chorych z ośrodków w Ameryce Łacińskiej i Azji w porównaniu z ośrodkami europejskimi, co utrudnia ocenę reprezentatywności tych wyników w populacji chorych w Niemczech (*IQWiG 2016*).

Ostateczną decyzję co do dodatkowej korzyści z terapii podejmuje *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA), które nie stwierdziło dodatkowych korzyści dla empagliflozyny stosowanej w monoterapii w przypadku nietolerancji leczenia metforminą w populacji chorych z/bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Stwierdzono jednak przesłanki o dodatkowej korzyści ze stosowania leku Jardiance w leczeniu skojarzonym z metforminą w populacji chorych bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz znaczną korzyść dodatkową ze stosowania leku Jardiance w leczeniu skojarzonym z metforminą lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi (z wyłączeniem insuliny w ramach terapii dwulekowej) w populacji chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (*G-BA 2016*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina lub jeśli lek ten nie jest tolerowany lub występują przeciwwskazania do jego zastosowania inne leki: inhibitory SGLT-2, pochodne sulfonilomocznika, leki inkretynowe (inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1) lub agonista PPAR- γ . Leczenie inhibitorami SGLT-2 może być wprowadzone na każdym etapie terapii i mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych. Dodatkowo wytyczne wskazują, że na każdym etapie leczenia możliwe jest również rozpoczęcie insulinoterapii.

Wytyczne wskazują, że inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi (PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019). Poza inhibitorami SGLT-2 w tej grupie pacjentów rekomenduje się zastosowanie głównie agonistów receptora GLP-1 (PTD 2022, ADA 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, RACGP 2020, ESC/EASD 2019, IDF 2017), jednak inne leki również mogą być zastosowane (DPP-4: ESC/EASD 2019).

W Polsce finansowaniem objęte są inhibitory α -glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd), glukagon i insuliny (MZ 21/06/2022).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

łączną nową populację refundacyjną dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Zapisy te wskazują, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy, chorych już stosujących insulinę oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c $<8\%$. Komparatorem dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny i analogi insuliny. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej populacji nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi oceny technologii medycznej (*AOTMiT 2016*) w analizie klinicznej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności. Rekomendowane jest uwzględnienie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*). W związku z czym wskazane jest raportowanie wspomnianego punktu końcowego, również w przypadku gdy nie został on uwzględniony przez badaczy. Oszacowanie przeżycia całkowitego może zostać przeprowadzone pośrednio w grupie chorych z dostępnym statusem przeżycia w momencie ukończenia badania. Jak już wspomniano występowanie schorzeń współtowarzyszących zwiększa ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z populacją ogólną. Efekt ten jest dodatkowo wzmacniany w przypadku więcej niż jednej choroby dodatkowej, w tym cukrzycy (*Angelantonio 2015*). Trafnym wydaje się zatem ocena **przeżycia całkowitego** w przypadku analizowanej jednostki chorobowej.

Charakterystyczne dla patofizjologii cukrzycy typu 2 jest utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy. Z tego względu zasadne jest poddanie ocenie miar opisujących ten parametr tj. wartości **stężenia hemoglobiny glikowanej** (HbA1c) czy wartości osiąganych w **oznaczeniach stężenia glukozy w osoczu** wykonywanych np. na czczo (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*). Oznaczenie poziomu HbA1c jest najpowszechniej akceptowaną metodą oznaczania długoterminowego wyrównania glikemii, jako iż pozwala na jej ocenę w okresie 2-3 miesięcy poprzedzających pomiar. Z kolei oznaczenia stężenia glukozy we krwi powinny być wykonywane w regularnych odstępach czasowych i są właściwe dla prób o krótkim okresie obserwacji (*EMA 2012*).

Przewlekłe niewyrównanie glikemii, często występujące na długo przed rozpoznaniem cukrzycy, zagraża rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych. Ocena nowych leków przeciwcukrzycowych pod kątem punktów końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym jest jednym z priorytetowych celów nałożonych na wnioskodawców przez *European Medicines Agency (EMA 2012)* i amerykańską agencję *US Food and Drug Administration (FDA 2008)*. Rekomenduje się prowadzenie oceny z zastosowaniem **złożonych punktów końcowych obejmujących główne zdarzenia sercowo-naczyniowe** (z ang. *major adverse cardiovascular endpoint, MACE*):

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zawał serca niezakończony zgonem (z wyłączeniem niemego zawału serca),
- udar mózgu niezakończony zgonem

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

lub dodatkowo również hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (EMA 2012). Powszechne jest bowiem twierdzenie, iż wnioskowanie w oparciu o wyniki uzyskane dla tych punktów końcowych jest obarczone mniejszym ryzykiem błędu (Hirshberg 2013, Unnikrishnan 2013). Stwierdzenie choroby sercowo-naczyniowej u chorych z cukrzycą typu 2 ma szczególnie negatywny wpływ na rokowanie, zasadne jest więc przeprowadzenie oceny **śmiertelności ogólnej** w tej grupie chorych.

Dodatkowo ocenie należy poddać **zmiany parametrów powiązanych z ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych** np. masy ciała chorych, wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego, profilu lipidowego, bilansu płynów ustrojowych.

Kolejny aspekt oceny bezpieczeństwa terapii przeciwcukrzycowych powinna stanowić ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych w tym epizodów **hipoglikemii**, która może stanowić stan zagrażający życiu. Z uwagi na fakt, iż empagliflozyna należy do inhibitorów SGLT-2, których mechanizm działania opiera się na zwiększaniu wydalania glukozy z moczem ocenie należy poddać również zdarzenia niepożądane specyficznie związane z tą grupą leków: zakażenia dróg moczowych i zakażenia w obrębie narządów płciowych, występowanie niewydolności nerek i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ocenie podlegać będą także występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz złamań, gdyż były one raportowane w przypadku innych leków z tej grupy (Nauck 2014).

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter ocenianego schorzenia i jego powikłań, wpływających **na jakość życia chorych**, w analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

Mając na uwadze wnioskowaną populację docelową dla leku Jardiance – pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz oczekiwany cel leczenia, czyli obok zapewnienia kontroli glikemii przede wszystkim zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zdarzeń zakończonych zgonem, wskazane jest ograniczenie włączanych badań do prób ukierunkowanych na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej w tej populacji, tj. badań, w których

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

pierwszorzędowym/głównym punktem końcowym był co najmniej jeden z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych zawierał co najmniej jeden z wymienionych): zgon niezależnie od przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem), zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), jakość życia.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 23. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wiek < 18 r.ż. chorzy z cukrzycą typu 2 z prawidłowo kontrolowaną glikemią lub nie stosujący leczenia przeciwcukrzycowego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> interwencja inna niż zdefiniowana
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż zdefiniowane (np. terapia behawioralna) stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem) ○ zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) ○ zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna) ○ niewydolność serca ○ zdarzenia mikronaczyniowe ○ hospitalizacje ○ kontrola glikemii ○ kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego ○ utrzymanie czynności nerek ○ jakość życia • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥ 1 z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależnie od przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem), zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), jakość życia • ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY)

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w populacji chorych zgodnej z wnioskiem.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie za-granicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z za-stosowaniem produktu Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia cukrzycy typu 2. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMIT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

10 Załączniki

10.1 Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2

Tabela 24. Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 - A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 21/06/2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14.1, Hormony trzustki- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich										
<i>Insulinum aspartum</i>	Insulin aspart Sanoofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	173,26	181,92	198,58	191,76	Cukrzyca		ryczałt	14,82
<i>Insulinum aspartum</i>	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	114,48	120,20	132,86	95,88	Cukrzyca		ryczałt	40,98
<i>Insulinum aspartum</i>	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	114,48	120,20	132,86	95,88	Cukrzyca		ryczałt	40,98
<i>Insulinum aspartum</i>	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	66,42	69,74	79,79	63,92	Cukrzyca		ryczałt	19,07
<i>Insulinum aspartum</i>	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	111,13	116,69	129,35	95,88	Cukrzyca		ryczałt	37,47
<i>Insulinum glulisinum</i>	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	70,20	73,71	83,76	63,92	Cukrzyca		ryczałt	23,04

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Insulinum glulisinum</i>	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	107,46	112,83	125,49	95,88	Cukrzyca		ryczałt	33,61
<i>Insulinum glulisinum</i>	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. Solo-Star po 3 ml	108,00	113,40	126,06	95,88	Cukrzyca		ryczałt	34,18
<i>Insulinum humanum</i>	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,16	86,27	98,93	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,05
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,16	86,27	98,93	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,05
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63
<i>Insulinum humanum</i>	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15
<i>Insulinum humanum</i>	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15
<i>Insulinum humanum</i>	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15
<i>Insulinum humanum</i>	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Insulinum humanum</i>	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin Mix- 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin Mix- 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin Mix- 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin Mix- 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
<i>Insulinum lisprum</i>	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	114,70	120,44	133,10	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,22
<i>Insulinum lisprum</i>	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	115,35	121,12	133,78	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,90
<i>Insulinum lisprum</i>	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	115,35	121,12	133,78	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,90
<i>Insulinum lisprum</i>	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	173,03	181,68	198,34	191,76	Cukrzyca		ryczałt	14,58
<i>Insulinum lisprum</i>	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	57,67	60,55	70,59	63,92	Cukrzyca		ryczałt	9,87
<i>Insulinum lisprum</i>	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	170,00	178,50	195,16	191,76	Cukrzyca		ryczałt	11,40
<i>Insulinum lisprum</i>	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	84,24	88,45	101,11	95,88	Cukrzyca		ryczałt	9,23
<i>Insulinum lisprum</i>	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	170,00	178,50	195,16	191,76	Cukrzyca		ryczałt	11,40
14.3, Hormony trzustki- długodziałające analogi insuliny										
<i>Insulinum degludecum</i>	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	181,44	190,51	206,17	152,97	<1>Cukrzyca typu I u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych		30%	99,09

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	we wkładzie , 100 j/ml						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); <2>Cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży. Cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)			
<i>Insulinum degludecum</i>	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu , 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml (FlexTouch)	217,73	228,62	245,42	183,56	<1>Cukrzyca typu I 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); <2>Cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży. Cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH		30%	116,93

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Insulinum degludecum + Insulinum aspartum</i>	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	149,85	157,34	173,01	152,97	od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycy u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)		30%	65,93
<i>Insulinum detemirum</i>	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	186,30	195,62	211,28	152,97	<1>Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; <2>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥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 cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)		30%	104,20
<i>Insulinum glarginum</i>	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	272,65	286,28	305,94	305,94	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 ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii		30%	91,78

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Insulinum glarginum</i>	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	171,72	180,31	195,97	152,97	oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)			
<i>Insulinum glarginum</i>	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	171,72	180,31	195,97	152,97	<1>Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; <2>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%	88,89
<i>Insulinum glarginum</i>	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	171,72	180,31	195,97	152,97	<1>Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; <2>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%	88,89
<i>Insulinum glarginum</i>	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	481,14	505,20	528,44	458,91	Cukrzyca typu I 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		30%	207,20

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)										
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym- metformina										
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5,40	5,67	7,93	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,77
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	9,40	9,87	13,71	13,71	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	13,12	13,78	18,79	18,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	2,59	2,72	3,89	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,41
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	4,70	4,94	7,20	7,20	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	6,57	6,90	10,03	10,03	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	4,32	4,54	6,53	6,26	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,47
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	8,10	8,51	12,00	12,00	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	11,16	11,72	16,21	16,21	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	11,73	12,32	14,58	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,42
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	23,49	24,66	28,50	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,98
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	23,44	24,61	28,45	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,93
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5,86	6,15	7,32	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,84
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	11,73	12,32	14,58	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,42
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	17,60	18,48	21,61	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,77
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	8,80	9,24	10,99	5,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,67
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	17,60	18,48	21,61	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,77

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	22,68	23,81	29,82	29,44	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,78
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	12,31	12,93	16,77	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,25
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	7,58	7,96	10,22	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,06
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	11,37	11,94	15,07	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,23
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	10,47	10,99	14,48	12,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,17
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	15,70	16,49	20,98	18,77	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,29
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	38,70	40,64	46,65	29,44	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	23,61
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	9,68	10,16	12,42	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,26
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	19,34	20,31	24,15	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	12,63

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	19,34	20,31	24,15	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	12,63
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	4,84	5,08	6,25	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,77
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	9,68	10,16	12,42	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,26
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	29,02	30,47	35,48	22,08	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	18,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	7,25	7,61	9,36	5,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,04
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	14,52	15,25	18,38	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,54
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	22,31	23,43	29,44	29,44	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5,65	5,93	8,19	7,36	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,03
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	11,86	12,45	16,29	14,72	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,77

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	17,14	18,00	23,01	22,08	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,73
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	11,16	11,72	15,56	14,72	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,04
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	3,21	3,37	4,54	3,68	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,06
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	6,40	6,72	8,98	7,36	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,82
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	8,56	8,99	12,12	11,04	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,28
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	18,96	19,91	25,40	25,02	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,82
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	4,74	4,98	6,97	6,26	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,91
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	9,49	9,96	13,45	12,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,14
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	14,58	15,31	19,80	18,77	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,11

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5,67	5,95	8,21	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,05
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	3,99	4,19	5,36	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,88
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5,51	5,79	7,78	6,26	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,72
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	31,50	33,08	36,92	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	25,40
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	7,40	7,77	8,94	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,46
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	15,60	16,38	18,64	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,48
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	11,10	11,66	13,41	5,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,09
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	23,40	24,57	27,70	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	19,86
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	4,70	4,94	7,20	7,20	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	9,40	9,87	13,71	13,71	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	14,09	14,79	19,80	19,80	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	2,34	2,46	3,63	3,63	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	4,70	4,94	7,20	7,20	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	7,04	7,39	10,52	10,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	3,99	4,19	6,18	6,18	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	7,97	8,37	11,86	11,86	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	11,96	12,56	17,05	17,05	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	9,88	10,37	12,63	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,47

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	19,76	20,75	24,59	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,07
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	4,94	5,19	6,36	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,88
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	9,87	10,36	12,62	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,46
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	14,81	15,55	18,68	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,84
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	7,41	7,78	9,53	5,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,21
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	14,82	15,56	18,69	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,85
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	20,52	21,55	27,56	27,56	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	22,14	23,25	29,26	29,26	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5,71	6,00	8,26	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,10

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	10,26	10,77	14,61	14,61	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	11,18	11,74	15,58	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,06
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15,39	16,16	21,17	21,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	3,79	3,98	5,16	3,68	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,68
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	7,58	7,96	10,22	7,36	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,06
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5,28	5,54	7,53	6,26	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,47
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	10,47	10,99	14,48	12,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,17
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	15,70	16,49	20,98	18,77	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,29
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	11,71	12,30	14,56	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,40

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	23,43	24,60	28,44	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,92
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	7,56	7,94	9,11	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,63
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15,55	16,33	18,59	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,43
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	23,33	24,50	27,64	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	19,80
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	9,02	9,47	11,22	5,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,90
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	18,04	18,94	22,07	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,23
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	4,37	4,59	6,85	6,85	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	2,34	2,46	3,63	3,63	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	3,72	3,91	5,90	5,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	22,36	23,48	29,49	29,44	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,45
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5,59	5,87	8,14	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,98
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	11,18	11,74	15,58	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,06
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	16,77	17,61	22,62	22,08	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,34
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	11,19	11,75	15,59	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,07
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	3,19	3,35	4,52	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,04
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	5,59	5,87	8,14	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,98
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	8,39	8,81	11,94	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,10
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	19,07	20,02	25,50	25,02	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,92

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	4,75	4,99	6,98	6,26	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,92
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	9,45	9,92	13,42	12,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,11
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	14,31	15,03	19,52	18,77	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,83
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	44,71	46,95	52,96	29,44	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	29,92
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	11,18	11,74	14,00	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,84
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	23,36	24,53	28,37	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,85
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5,79	6,08	7,25	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,77
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	33,53	35,21	40,22	22,08	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	22,94
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	8,38	8,80	10,55	5,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,23

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	11,74	12,33	14,59	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,43
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	23,49	24,66	28,50	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,98
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5,89	6,18	7,35	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,87
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	11,77	12,36	14,62	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,46
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	8,82	9,26	11,01	5,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,69
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	17,65	18,53	21,66	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,82
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	9,31	9,78	12,04	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,88
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	18,62	19,55	23,39	14,72	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,87
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	4,65	4,88	6,05	3,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,57

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	9,31	9,78	12,04	7,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,88
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	6,99	7,34	9,09	5,52	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,77
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	13,98	14,68	17,81	11,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,97
<i>Metforminum</i>	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	9,50	9,98	13,47	12,51	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,16
<i>Metforminum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	16,84	17,68	22,69	22,08	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,41
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe- pochodne sulfonilomocznika										
<i>Gliclazidum</i>	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	8,64	9,07	11,44	8,23	Cukrzyca		ryczałt	6,41
<i>Gliclazidum</i>	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	8,64	9,07	11,44	8,23	Cukrzyca		ryczałt	6,41
<i>Gliclazidum</i>	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	8,59	9,02	10,68	5,49	Cukrzyca		ryczałt	8,39
<i>Gliclazidum</i>	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	8,64	9,07	11,44	8,23	Cukrzyca		ryczałt	6,41
<i>Gliclazidum</i>	Diaprel MR, tabl. o	60 szt.	20,79	21,83	24,20	8,23	Cukrzyca		ryczałt	19,17

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg									
<i>Gliclazidum</i>	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	13,23	13,89	16,26	8,23	Cukrzyca		ryczałt	11,23
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	11,99	12,59	14,96	8,23	Cukrzyca		ryczałt	9,93
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	17,98	18,88	22,19	12,35	Cukrzyca		ryczałt	14,64
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	11,88	12,47	14,84	8,23	Cukrzyca		ryczałt	9,81
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	23,76	24,95	28,94	16,46	Cukrzyca		ryczałt	18,88
<i>Gliclazidum</i>	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 szt.	19,32	20,29	23,60	12,35	Cukrzyca		ryczałt	16,05
<i>Gliclazidum</i>	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	9,57	10,05	12,42	8,23	Cukrzyca		ryczałt	7,39
<i>Gliclazidum</i>	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	17,82	18,71	22,02	12,35	Cukrzyca		ryczałt	14,47
<i>Gliclazidum</i>	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	9,07	9,52	11,88	8,23	Cukrzyca		ryczałt	6,85
<i>Gliclazidum</i>	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	18,14	19,05	23,04	16,46	Cukrzyca		ryczałt	12,98
<i>Gliclazidum</i>	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	12,92	13,57	15,93	8,23	Cukrzyca		ryczałt	10,90

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Gliclazidum</i>	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	25,84	27,13	31,12	16,46	Cukrzyca		ryczałt	21,06
<i>Gliclazidum</i>	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	8,91	9,36	11,73	8,23	Cukrzyca		ryczałt	6,70
<i>Gliclazidum</i>	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	17,82	18,71	22,70	16,46	Cukrzyca		ryczałt	12,64
<i>Gliclazidum</i>	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	8,75	9,19	11,56	8,23	Cukrzyca		ryczałt	6,53
<i>Gliclazidum</i>	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	9,57	10,05	12,42	8,23	Cukrzyca		ryczałt	7,39
<i>Gliclazidum</i>	Symazide MR 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	17,50	18,38	22,37	16,46	Cukrzyca		ryczałt	12,31
<i>Glimepiridum</i>	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	4,46	4,68	5,93	4,12	Cukrzyca		ryczałt	5,01
<i>Glimepiridum</i>	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	7,78	8,17	10,53	8,23	Cukrzyca		ryczałt	5,50
<i>Glimepiridum</i>	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	12,74	13,38	16,69	12,35	Cukrzyca		ryczałt	9,14
<i>Glimepiridum</i>	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	11,88	12,47	16,46	16,46	Cukrzyca		ryczałt	6,40
<i>Glimepiridum</i>	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	3,83	4,02	5,27	4,12	Cukrzyca		ryczałt	4,35
<i>Glimepiridum</i>	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	6,64	6,97	9,34	8,23	Cukrzyca		ryczałt	4,31
<i>Glimepiridum</i>	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt.	9,47	9,94	13,25	12,35	Cukrzyca		ryczałt	5,70

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt.	11,83	12,42	16,41	16,41	Cukrzyca		ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	3,88	4,07	5,32	4,12	Cukrzyca		ryczałt	4,40
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	7,85	8,24	10,61	8,23	Cukrzyca		ryczałt	5,58
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	11,55	12,13	15,44	12,35	Cukrzyca		ryczałt	7,89
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	13,81	14,50	18,49	16,46	Cukrzyca		ryczałt	8,43
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	2,97	3,12	4,37	4,12	Cukrzyca		ryczałt	3,45
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,94	6,24	8,61	8,23	Cukrzyca		ryczałt	3,58
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,91	9,36	12,67	12,35	Cukrzyca		ryczałt	5,12
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,83	12,42	16,41	16,41	Cukrzyca		ryczałt	6,40
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,04	18,94	24,18	24,18	Cukrzyca		ryczałt	9,60
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 2 mg	30 szt.	5,64	5,92	8,29	8,23	Cukrzyca		ryczałt	3,26
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 3 mg	30 szt.	8,46	8,88	12,19	12,19	Cukrzyca		ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 4 mg	30 szt.	11,28	11,84	15,83	15,83	Cukrzyca		ryczałt	6,40
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	2,72	2,86	4,11	4,11	Cukrzyca		ryczałt	3,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	5,57	5,85	8,22	8,22	Cukrzyca		ryczałt	3,20

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Glimepiridum</i>	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	7,68	8,06	11,37	11,37	Cukrzyca		ryczałt	4,80
<i>Glimepiridum</i>	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	10,80	11,34	15,33	15,33	Cukrzyca		ryczałt	6,40
<i>Glimepiridum</i>	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	17,81	18,70	23,93	23,93	Cukrzyca		ryczałt	9,60
<i>Glipizidum</i>	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	9,72	10,21	11,46	4,12	Cukrzyca		ryczałt	10,54
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe- inhibitory alfa-glukozydazy- akarboza										
<i>Acarbosum</i>	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	13,28	13,94	18,23	18,23	Cukrzyca		30%	5,47
<i>Acarbosum</i>	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	9,40	9,87	12,46	9,12	Cukrzyca		30%	6,08
<i>Acarbosum</i>	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt.	13,28	13,94	18,23	18,23	Cukrzyca		30%	5,47
<i>Acarbosum</i>	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt.	7,45	7,82	10,41	9,12	Cukrzyca		30%	4,03
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe- flozyny										
<i>Canagliflozinum</i>	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	156,60	164,43	180,97	178,14	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość		30%	56,27

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	153,90	161,60	178,14	178,14	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:-wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,-dyslipidemia,-nadciśnienie tętnicze,-palenie tytoniu,-otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m ² , albuminurią \geq 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii		30%	53,44
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	146,99	154,34	170,38	166,26	<1>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		30%	54,00

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
							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; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów			
252.0, Leki przeciwcukrzycowe- agoniści GLP-1										
Dulaglutidum	Trulicity, roztw. do wstrz., 0.75 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	169,02	177,47	194,18	178,86	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 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		30%	68,98

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Dulaglutidum</i>	Trulicity, roztw. do wstrz., 1.5 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	169,02	177,47	194,18	178,86	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:-wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,-dyslipidemia,-nadciśnienie tętnicze,-palenie tytoniu		30%	68,98
<i>Dulaglutidum</i>	Trulicity, roztw. do wstrz., 3 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	169,02	177,47	194,18	178,86	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:-wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,-dyslipidemia,-nadciśnienie tętnicze,-palenie tytoniu		30%	68,98
<i>Dulaglutidum</i>	Trulicity, roztw. do wstrz., 4.5 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	169,02	177,47	194,18	178,86	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej		30%	68,98

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
							dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 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 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			
<i>Semaglutidum</i>	Ozempic, roztw. do wstrz., 0.25 mg	1 wstrz. po 1,5 ml	320,76	336,80	357,72	357,72	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu		30%	107,32
<i>Semaglutidum</i>	Ozempic, roztw. do wstrz., 0.5 mg	1 wstrz. po 1,5 ml	320,76	336,80	357,72	357,72	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z		30%	107,32

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorky
							HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 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 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			
<i>Semaglutidum</i>	Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg	1 wstrz.po 3 ml	320,76	336,80	357,72	357,72	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:-wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,-dyslipidemia,-nadciśnienie tętnicze,-palenie tytoniu		30%	107,32
85.0, Hormony trzustki- glukagon										
<i>Glucagoni hydrochloridum</i>	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1 fiol.	51,79	54,38	64,32	64,32	Cukrzyca		ryczałt	3,20

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań, 1 mg									

Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 - D. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.) (MZ 21/06/2022).

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
<i>Insulinum aspartum</i>	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059
<i>Insulinum aspartum</i>	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298
<i>Insulinum aspartum</i>	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991429171
<i>Insulinum aspartum</i>	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915
<i>Insulinum aspartum</i>	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981
<i>Insulinum aspartum</i>	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814
<i>Insulinum aspartum</i>	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668
<i>Insulinum degludecum</i>	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909991107833
<i>Insulinum degludecum</i>	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml (FlexTouch)	05909991107864
<i>Insulinum degludecum + Insulinum aspartum</i>	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562
<i>Insulinum detemirum</i>	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741
<i>Insulinum glarginum</i>	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982
<i>Insulinum glarginum</i>	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990895717
<i>Insulinum glarginum</i>	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
<i>Insulinum glarginum</i>	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538
<i>Insulinum glulisinum</i>	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483
<i>Insulinum glulisinum</i>	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575
<i>Insulinum glulisinum</i>	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197
<i>Insulinum humanum</i>	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958566
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958573
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958580
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958597
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958603
<i>Insulinum humanum</i>	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116
<i>Insulinum humanum</i>	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014
<i>Insulinum humanum</i>	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717
<i>Insulinum humanum</i>	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011
<i>Insulinum humanum</i>	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923
<i>Insulinum humanum</i>	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448
<i>Insulinum humanum</i>	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585
<i>Insulinum humanum</i>	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363
<i>Insulinum humanum</i>	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
<i>Insulinum humanum</i>	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin Mix- 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin Mix- 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin Mix- 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin Mix- 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525
<i>Insulinum humanum</i>	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822
<i>Insulinum lisprum</i>	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010
<i>Insulinum lisprum</i>	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614
<i>Insulinum lisprum</i>	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422
<i>Insulinum lisprum</i>	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553
<i>Insulinum lisprum</i>	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123
<i>Insulinum lisprum</i>	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165
<i>Insulinum lisprum</i>	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909990005482
<i>Insulinum lisprum</i>	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990765423
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990765430
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05903792661600
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990765379
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990765386
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05903792661563
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990765393
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990765409
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792661587
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698141
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698172
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698257
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698271
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421049331
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	07613421049317
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421049324
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421049270
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	07613421049256
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421049263
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421049300
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	07613421049287
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421049294
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991352417

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Etform, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991352400
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990079001
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990079025
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990079032
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990213429
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990213436
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991415686
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991415693

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991415624
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991415631
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991415648
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991415655
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991415662
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909991415365
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991415372
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991415389
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991415303
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991415310
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991415327
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991415334
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991415341
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metcrean, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991415358
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991425845
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991425821
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991425838
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990705894
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990705474
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990705726
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909990221028
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990220984
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990220991
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990221004
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990457236
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990457212
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990457229
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	04013054024331
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05909990457335
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990457311
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909990457328

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991271763
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991271701
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991271749
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991453558
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991453572
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991453497
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991453473
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991453510
<i>Metformini hydrochloridum</i>	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991453534
<i>Metforminum</i>	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306
<i>Metforminum</i>	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05909990933198

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

10.2 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 26. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i *American Diabetes Association* (ADA)

Poziom dowodów naukowych	Opis
A	<p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych, <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez <i>Centre for Evidence-Based Medicine</i> Uniwersytetu w Oksfordzie.</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.
B	<p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (<i>casecontrol</i>)</p>
C	<p>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem</p>
E	Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 27. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Association for the Study of Diabetes (EASD)*.

Siła zaleceń/ jakość dowodów	Opis
Klasa zaleceń	
I- zaleca się/ jest wskazane	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne
Ila- należy rozważyć	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu
Ilb- można rozważyć	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie
III- nie zaleca się	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe
Poziom wiarygodności danych naukowych	
A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów

Tabela 28. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez *Canadian Diabetes Association (CDA)*.

Siła zaleceń	Jakość dowodów
badania dotyczące leczenia i zapobiegania	
A	Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości RCT
1A	a) kompleksowe wyszukiwanie dowodów b) autorzy unikali stronniczości przy wyborze artykułów do włączenia c) autorzy ocenili każdy artykuł pod względem ważności

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Siła zaleceń		Jakość dowodów
		d) jasne wnioski poparte danymi i odpowiednimi analizami LUB odpowiednio zaprojektowane RCT z wystarczającą mocą, aby odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy
		a) pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych
		b) kontynuacja co najmniej w 80% zakończona
		c) pacjenci i badacze byli zaślepieni na leczenie
		e) wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik zainteresowania
A	1B	nierandomizowane badanie kliniczne lub badanie kohortowe z niepodważalnymi wynikami
B	2	RCT lub systematyczny przegląd, który nie spełnia kryteriów poziomu 1
C	3	Badanie kliniczne bez randomizacji lub badanie kohortowe; systematyczny przegląd lub metaanaliza badań poziomu 3
D	4	Inne
badania diagnostyczne		
		a) Niezależna interpretacja wyników badań (bez znajomości wyniku diagnostycznego lub złotego standardu)
		b) Niezależna interpretacja standardu diagnostycznego (bez znajomości wyniku badania)
A	1	c) Wybór osób podejrzanych (ale nieznanych) mających zaburzenie
		d) Powtarzalny opis zarówno testu, jak i standardu diagnostycznego
		e) Co najmniej 50 pacjentów z zaburzeniem i 50 pacjentów bez zaburzenia
B	2	Spełnia 4 kryteria z poziomu 1
C	3	Spełnia 3 kryteria z poziomu 1
D	4 / konsensus	Spełnia 1 lub 2 kryteria z poziomu 1

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

10.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy (<i>Sieradzki 2021, WHO 2019</i>).....	14
Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę (<i>PTD 2022, Sieradzki 2021</i>).	15
Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej (<i>PTD 2022</i>).....	16
Tabela 4. Powikłania cukrzycy (<i>Sieradzki 2021</i>).	18
Tabela 5. Epidemiologia cukrzycy w Polsce.....	21
Tabela 6. Epidemiologia cukrzycy typu 2 wg danych NFZ.	23
Tabela 7. Udział chorych z zawałem serca i cukrzycą.....	24
Tabela 8. Udział chorych z niestabilną dławicą piersiową i cukrzycą.....	24
Tabela 9. Udział chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą typu 2.	25
Tabela 10. Udział chorych z udarem i cukrzycą typu 2.....	26
Tabela 11. Udział chorych z chorobą zarostową tętnic obwodowych i cukrzycą typu 2.	26
Tabela 12. Udział chorych z cukrzycą i chorobami/stanami klinicznymi współistniejącymi z cukrzycą.....	27
Tabela 13. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego w leczeniu cukrzycy (<i>PTD 2022</i>).	30
Tabela 14. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (<i>PTD 2022</i>).	39
Tabela 15. Rodzaje insuliny (<i>Sieradzki 2021</i>).	41
Tabela 16. Rodzaje dostępnych w Polsce mieszanek insulinowych (insulin dwufazowych) (<i>Sieradzki 2021</i>).....	41
Tabela 17. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2.	45
Tabela 18. Liczebności populacji chorych na cukrzycę typu 2 spełniających kryteria refundacyjne dla leku Jardiance® – 2022 rok.	59
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).	62
Tabela 20. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki empagliflozyny w zależności od wartości eGFR lub CrCl.	67
Tabela 21. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (<i>MZ 21/06/2022</i>).	72
Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla empagliflozyny.....	74
Tabela 23. Kryteria PICOS.....	85
Tabela 24. Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 - A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (<i>MZ 21/06/2022</i>).....	89
Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 - D. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.) (<i>MZ 21/06/2022</i>).	120
Tabela 26. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i <i>American Diabetes Association (ADA)</i>	128

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 27. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) i <i>European Association for the Study of Diabetes</i> (EASD).....	129
Tabela 28. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez <i>Canadian Diabetes Association</i> (CDA).	129

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Spis Wykresów

Wykres 1. Przebieg naturalny cukrzycy typu 2 (za <i>Tobin 2012</i> , zmieniono)	18
Wykres 2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (<i>PTD 2022</i>)	35
Wykres 3. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą (<i>PTD 2022</i>)	36
Wykres 4. Praktyczny algorytm leczenia insuliną cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii (<i>PTD 2022</i>).....	42

Piśmiennictwo

- AACE/ACE 2020** Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bush MA, DeFronzo RA, Garber JR, Garvey WT, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Perreault L, Rosenblit PD, Samson S, Umpierrez GE. 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. *Endocr Pract.* 2020 Jan;26(1):107-139.
- ADA 2022** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1):S1-S270. Dostępne on-line pod adresem: https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1
Data ostatniego dostępu: 14.06.2022 r.
- Andel 2008 (DE-PAC)** Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, Niewada M, Kamiński B, Kraml P, Madacsy L; DEPAC Group. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabet Med.* 2008 Oct;25(10):1195-203. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02570.x. PMID: 19046198.
- Angelantonio 2015** Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keeffe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Håheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svårdsudd K, van der Harst P, Björkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB Sr30, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Rosengren A, Dörr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundström J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njølstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engström G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314(1):52-60.
- AOTMiT 029/2017** AOTMiT. Zlecenie 029/2017. Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Dostępne on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4885-029-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 56/2019** Dokumenty dotyczące zlecenia nr 56/2019 dla leku Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389956; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389918; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 05909991389901, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).
Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 6 lipca 2022 r.
- AOTMiT Abasaglar 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.13.2016. Warszawa, 16 września 2016.
- AOTMiT Bydureon 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Bydureon (eksenatyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomą HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-4/2014. Warszawa, kwiecień 2014.
- AOTMiT Eucreas 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-21/2013. Warszawa, listopad 2013.
- AOTMiT Forxiga 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10 mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-14/2013. Warszawa, 16 sierpnia 2013.
- AOTMiT Forxiga 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT_4350-42/2014. Warszawa, styczeń 2015.
- AOTMiT Galvus 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnie stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-20/2013. Warszawa, październik 2013.
- AOTMiT Lantus 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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. Warszawa, marzec 2013.
- AOTMiT Levemir 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-28/2014. Warszawa, 6 września 2014 r.
- AOTMiT Tresiba 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tresiba (insulina degludec) we wskazaniu: Leczenie cukrzycy u dorosłych. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.9.2016. Warszawa, 7 października 2016.
- AOTMiT Trulicity 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.17.2021. Data ukończenia: 29 września 2021 r.
- AOTMiT Victoza 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutide) we wskazaniu: dorośli pacjenci 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 BMI \geq 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-16/2013. Warszawa, wrzesień 2013 r.
- AWA Forxiga 2020** Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Analiza weryfikacyjna, nr OT.4330.9.2020, data ukończenia: 3 września 2020 r.
Dostęp on-line: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/AWA/OT.4330.9.2020_FORXIGA_BIP_REOPTPR.pdf

Data ostatniego dostępu: 6 lipca 2022 r.

- AWMSG 2014** All Wales Medicines Strategy Group. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/758>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group. Empagliflozin (Jardiance®). 11.01.2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2746>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- Bała 2009** Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Madry R, Leśniak W, Wiercińska E, Szczepaniak P, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Characteristics of patients with type 2 diabetes of short duration in Poland: Rationale, design and preliminary results of the ARETAEUS1 study. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(9):533-40.
- Bała 2011 (ARETAEUS)** Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Madry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Jan-Feb;121(1-2):7-17. PMID: 21346692.
- Beaudet 2014** Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health.* 2014;17(4):462-70.
- BIA Forxiga 2020** Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2020. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Dostęp on-line: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/AW/BIA_bez.pdf
Data ostatniego dostępu: 6 lipca 2022 r.
- Briggs 2017** Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Mosenson O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:24-33.
- Buraczynska 2011** Buraczynska M, Zukowski P, Buraczynska K, Mozul S, Ksiazek A. Renalase gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes, hypertension and stroke. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):321-7.
- CADTH 2015** CADTH CDEC Final Recommendation. Empagliflozin (Jardiance — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus
Dostępne online pod adresem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0427_jardiance_oct-19-15.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- CADTH 2016** CADTH. CDEC Final Recommendation. Empagliflozin. Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus
Dostępne online pod adresem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- CDA 2020** 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. Updated 2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://guidelines.diabetes.ca/cpg>
Data ostatniego dostępu: 14.06.2022 r.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- ChPL Jardiance 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance - empagliflozyna. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.06.2022 r.
- Cyganek 2006** Cyganek K, Mirkiewicz-Sieradzka B, Malecki MT, Wolkow P, Skupien J, Bobrek J, Czogala M, Klupa T, Sieradzki J. Clinical risk factors and the role of VDR gene polymorphisms in diabetic retinopathy in Polish type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol.* 2006;43(4):114-9.
- Dormandy 2009** Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR; PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009;32(3):187-202.
- Drągowski 2014** Drągowski P, Czyżewski U, Cekała E, Lange P, Zadykiewicz R, Sójka A, Brzezińska J. Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2014; 2(39):162-166
- Drzewoski 2008** Drzewoski J, Sliwińska A, Przybyłowska K, Sliwiński T, Kasznicki J, Zurawska-Klis M, Kosmowski M, Majsterek I. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease. *Kardiol Pol.* 2008;66(10):1042-8; discussion 1049.
- Dudzińska 2011** Dudzińska M, Kurowska M, Tarach JS, Malicka J, Nowakowski A. Accomplishment of the proper metabolic control with regard to the PDA guidelines in type 2 diabetes patients before and after introduction of insulinotherapy. *Diabet. Prakt.* 2011; 12, 1: 21–27
- Dzida 2002** Dzida G, Golon-Siekierska P, Puźniak A, Sobstyl J, Biłan A, Mosiewicz J, Hanzlik J. G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism is associated with arterial hypertension in Polish patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2002;8(8):CR597-602.
- Dziemidok 2012** Dziemidok P, Szcześniak G, Kostrzewa-Zabłocka E, Paprzycki P, Korzon-Burakowska A. Is the advancement of diabetic angiopathy evaluated as ankle-brachial index directly associated with current glycaemic control? *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(3):563-6.
- Einarson 2018** Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health.* 2018;21(7):881-890. d
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 114 May 2012. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- ESC/EASD 2019** 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 Jan 7;41(2):255-323. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
- FDA 2008** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008.
Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- Fendler 2012** Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, Jarosz-Chobot P, Techmanska I, Bautembach-Minkowska J, Mysliwiec M, Zmysłowska A, Pietrzak I, Malecki MT, Mlynarski W. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia.* 2012 ;55(10):2631-2635.

- Fojt 2021** Fojt A, Kowalik R, Gierlotka M, Gąsior M, Smeding C, Opolski G. Three-year mortality after acute myocardial infarction in patients with different diabetic status. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(11):16095.
- Gać 2009** Gać P, Poreba R, Zawadzki M, Roemer R, Pawlas K, Andrzejak R, Szuba A. Echocardiographic assessment of myocardial function in patients with type 2 diabetes. *Endokrynol Pol.* 2009;60(4):277-86.
- G-BA 2016** Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Erneute Nutzenbewertung: Diabetes mellitus Typ 2). Beschlussfassung: 01.09.2016. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/220/#beschluesse>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- Gorska-Ciebiada 2014** Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, Loba J. Mild cognitive impairment and depressive symptoms in elderly patients with diabetes: prevalence, risk factors, and comorbidity. *J Diabetes Res.* 2014;2014:179648.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion 17 December 2014. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/jardiance_en_ct13754_val.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments JARDIANCE. 19 octobre 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15171_JARDIANCE_PIC_REEV_Avis3_CT15171.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- HAS 2019** HAS. JARDIANCE (empagliflozine), antidiabétique oral. DIABETOLOGIE - Mise au point. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 17 mai 2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906422/fr/jardiance-empagliflozine-antidiabetique-oral
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- HAS 2020** HAS. JARDIANCE (empagliflozine). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 16 déc. 2020. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218344/fr/jardiance-empagliflozine
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Dostępne on-line pod adresem: www.training.cochrane.org/handbook.
- Hirshberg 2013** Hirshberg B, Katz A. Cardiovascular Outcome Studies With Novel Antidiabetes Agents: Scientific and Operational Considerations. *Diabetes Care.* 2013; 36(Suppl 2): S253–S258.
- Hupfeld 2016** Hupfeld CJ, Olefsky JM. Chapter 40 – Type 2 Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, and Natural History. W: Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: Adult and Pediatric* (Seventh Edition) 2016: 691–714.e6
- ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- ICD-11 2022** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IDF 2013** IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. The Book. 2013. Dostępne online pod adresem: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IDF 2014** IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. Poster Update 2014.

- Dostępne online pod adresem: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IDF 2015** IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition. 2015.
Dostępne online pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IDF 2017** IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition. 2017.
Dostępne online pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IDF 2017** IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. 2017.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/type-2-diabetes.html>
Data ostatniego dostępu: 14.06.2022 r.
- IDF 2019** IDF Diabetes Atlas. Ninth Edition. 2019.
Dostępne online pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IDF 2021** IDF Diabetes Atlas. Tenth Edition. 2021.
Dostępne online pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IQWiG 2014** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
Dostępne online pod adresem:
https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IQWiG 2014a** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26).
Dostępne online pod adresem:
https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- IQWiG 2016** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [A16-12].
Dostępne online pod adresem:
<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a16-12-empagliflozin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7311.html>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- Janeczko 2007** Janeczko D. Epidemiologia chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę. Kardiologia na co Dzień 2007; 2(1): 12-16.
- Kinalska 2004** Kinalska I, Niewada M, Głogowski C, Krzyżanowska A, Gierczyński J, Łatek M, Kamiński B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce. Diabetologia praktyczna 2004; 5(1): 1-8.
- Kotwas 2021** Kotwas A, Karakiewicz B, Zabielska P, Wieder-Huszla S, Jurczak A. Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. Arch Public Health. 2021;79(1):110.
- Kozek 2015** Kozek E. 27.2. Epidemiologia cukrzycy typu 2 u dorosłych. W: Szczeklik A, Tandra M. Kardiologia, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- Kudaj-Kurowska 2014** Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, Przech E, Cupryk K. The metabolic control in type 2 diabetic patients according to Polish Diabetes Association recommendation. Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 92–99.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Łagowska-Batyra 2010** Łagowska-Batyra A, Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Strawa-Zakościelna K, Nowakowski A. Comparison of the course of type 2 diabetes in village and town inhabitants in the Lublin region. *Ann. UMCS Sect. DDD* 2010;23(3): 69-77.
- Młynarczyk 2015** Młynarczyk I, Bauer A, Trzeciak P, Szafranek A, Tarabura-Łysko E, Polański L, Kalarus Z, Gąsior M. P19. Porównanie częstości występowania wybranych czynników ryzyka u mężczyzn i kobiet z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i z uniesieniem odcinka ST (STEMI). VIII Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Prewencyjna*. 20-21 listopada, Kraków 2015.
- MZ 08/01/2021** 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.
- MZ 21/06/2022** Obwieszczenie z dnia 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku.
- Nauck 2014** Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1335-80.
- Nazimek-Siewniak 2002** Nazimek-Siewniak B, Moczulski D, Grzeszczak W. Risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: results of longitudinal study design. *J Diabetes Complications.* 2002;16(4):271-6.
- NCPE 2014** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/empagliflozin-jardiance/> Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- NFZ 2019** NFZ o zdrowiu. cukrzyca. Data publikacji: 2019-11-13. Dostępne on-line pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/porta1/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca> Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- NFZ 2022** NFZ. Analizy problemów zdrowotnych. Udział poszczególnych typów cukrzycy. Dostępne online pod adresem: https://analizy.mz.gov.pl/app/cukrzyca_pl Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (TA336). Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/resources/empagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2diabetes-82602550735045> Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). Published: 2 December 2015. Last updated July 2016.
- NICE 2016a** National Institute for Health and Care Excellence. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes. Technology appraisal guidance Published: 25 May 2016.
- NICE 2018** NICE. Empagliflozin for reducing the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes [ID1037]. In development [GID-TA10177]. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10177> Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- NICE 2022** NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 02 December 2015. Last updated: 31 March 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG28> Data ostatniego dostępu: 14.06.2022 r.

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Niedziela 2020** Niedziela JT, Hiczkiewicz J, Kleinrok A, Pączek P, Leszek P, Lelonek M, Rozentryt P, Parma Z, Witkowski A, Bartuś S, Zdrojewski T, Buszman P, Kaźmierczak J, Strojek K, Gąsior M. Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. *Kardiol Pol.* 2020;78(3):243-246.
- PBAC 2014** Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral tablet, 10mg, 25mg Jardiance®.
Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/empagliflozin-psd-07-2014.pdf>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg.
Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- PBAC 2015a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- Polakowska 2011** Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(5):156-63.
- Poloński 2007** Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieśliński A, Dubiel JS, Gil RJ, Rużyło W, Trusz-Gluza M, Zembala M, Opolski G. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol Pol.* 2007;65(8):861-72; discussion 873-4.
- PTD 2022** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Dostępne on-line pod adresem: <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd>
Data ostatniego dostępu: 14.06.2022 r.
- Puzianowska-Kuźnicka 2021** Puzianowska-Kuźnicka M, Januszkiewicz-Caulier J, Kuryłowicz A, Mossakowska M, Zdrojewski T, Szybalska A, Skalska A, Chudek J, Franek E. Prevalence and socioeconomic predictors of diagnosed and undiagnosed diabetes in oldest-old and younger Caucasian seniors: results from the PolSenior study. *Endokrynol Pol.* 2021;72(3):249-255.
- PZH 2019** Podsumowanie Projektu ROZPOWSZECZENIE CUKRZYCY I KOSZTY NFZ ORAZ PACJENTÓW – A.D. 2017. Ekspertyza przygotowana przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Komisje ds. oceny epidemiologii cukrzycy w Polsce oraz ds. oceny kosztów cukrzycy i ich uwarunkowań w Polsce Komitetu Zdrowia Publicznego PAN oraz firmę PEX PharmaSequence. Warszawa, wrzesień 2019 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_report_ko%C5%84cowy.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- RACGP 2020** The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. Published July 2020; minor update to Appendix 1 and 2, March 2021. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx>
Data ostatniego dostępu: 14.06.2022 r.

- Radziszewski 2006** Radziszewski AS, Ostrega-Dudek B, Suseł A, Kopec P, Radziszewski AB. Organ complications in patients with diabetes mellitus type 2 diagnosed during hospitalization due to other diseases in the year 2004. *Przegl Lek.* 2006;63 Suppl 7:56-8.
- REG-DIAB 2008** Raport z rejestru REG-DIAB. Ocena wybranych aspektów leczenia chorych na cukrzycę typu 2 w warunkach codziennej praktyki lekarskiej w Polsce. Dostępne online pod adresem: <http://www.sanofi.pl/l/pl/pl/download.jsp?file=8FF985E4-44F8-432E-9018-3777F15AFC04.pdf>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- Rutkowski 2014** Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, Gaciong Z, Solnica B, Jasiel-Wojculewicz H, Wyrzykowski B, Pencina MJ, Zdrojewski T. Short Report: Epidemiology. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland—the NATPOL 2011 Study. *Diabet. Med.* 2014; 31: 1568–1571.
- Rutkowski 2020** Rutkowski M, Wojciechowska A, Śmigielski W, Drygas W, Piwońska A, Pająk A, Tykarski A, Kozakiewicz K, Waśniewska MK, Zdrojewski T. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland in 2005-2014: results of the WOBASZ surveys. *Diabet Med.* 2020;37(9):1528-1535.
- Sieradzki 2006** J Sieradzki, W Grzeszczak, W Karnafel Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. ... - *Diabetologia* ..., 2006
- Sieradzki 2008** J Sieradzki, T Koblik, M Nazar Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. - *Diabetologia Praktyczna*, 2008 .
- Sieradzki 2021** Sieradzki J. Cukrzyca. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2021.*
- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne online pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/993_14_empagliflozin_Jardiance/empagliflozin_Jardiance
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- Tandera 2015** Tandera M, Gaszewska-Żurek E. 27.5. Szczególne cechy kliniczne i odrębności leczenia chorób serca u chorych na cukrzycę. W: Szczeklika A, Tandera M. *Kardiologia, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.*
- Tobin 2012** Tobin GS, Cavaghan MK, Hoogwerf BJ, McGill JB. Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: clinical studies and practical approaches to therapy. *Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1147-57.
- Topór-Mądry 2019** Topór-Mądry R, Wojtyniak B, Strojek K, Rutkowski D, Bogusławski S, Ignaszewska-Wyrzykowska A, Jarosz-Chobot P, Czech M, Kozierekiewicz A, Chlebus K, Jędrzejczyk T, Mysliwiec M, Polanska J, Wysocki MJ, Zdrojewski T. Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases. *Diabet Med.* 2019 Oct;36(10):1209-1216.
- Unnikrishnan 2013** Unnikrishnan AG, Bhattacharyya A, Baruah MP, Sinha B, Dharmalingam M, Rao PV. Importance of achieving the composite endpoints in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):835-43.
- Walicka 2015** Walicka M, Chlebus M, Brzozowska M, Śliwczyński A, Jędrzejczyk T, Kania L, Puzianowska-Kuźnicka M, Franek E. Prevalence of diabetes in Poland in the years 2010–2014. *Clin Diabet* 2015; 4(6): 232–237.
- WHO 2014** World Health Organization. Global Status Report on noncommunicable diseases. 2014. Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2016 r.
- WHO 2015** World Health Organization. Diabetes. Fact sheet N 312. Updated January 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.

- WHO 2019** Dostępne on-line pod adresem: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
Data ostatniego dostępu: 15.06.2022 r.
- WHO 2020** WHO. HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes. 22 April 2020. Technical document. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1>
Data ostatniego dostępu: 14.06.2022 r.
- Witek 2012** Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małcki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Diabet. Klin.* 2012; 1, 1: 3–11.
- Wiviott 2019 (DECLARE)** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
- ZUS 2022** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>.
Data ostatniego dostępu: 20.06.2022