



Sitagliptyna (Maysiglu[®]) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez KRKA Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

KRKA Polska Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Klasyfikacja	12
2.1.2 Etiologia i patogenezę	13
2.1.3 Rozpoznawanie	13
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	17
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	26
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
2.2 Definicja populacji docelowej	50
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	51
3 Interwencja	56
3.1 Charakterystyka interwencji	56
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	58
3.1.2 Przeciwwskazania	59
3.1.3 Przedawkowanie	59
3.1.4 Działania niepożądane	60
3.2 Status refundacyjny w Polsce	62
3.2.1 Warunki refundacji	62
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	63
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	64
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	94
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	97
4 Komparatory	100
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	100
4.2 Charakterystyka komparatorów	106
4.2.1 Pochodne sulfonilomocznika	106
4.2.2 Insulina	110
4.2.3 Metformina	121
5 Efekty zdrowotne	126
5.1 Rodzaj i jakość dowodów	128
6 Podsumowanie	129

7	Aneks	132
7.1	Refundowane technologie medyczne.....	132
	Spis rysunków.....	134
	Spis tabel	135
	Bibliografia	137

Wykaz skrótów i akronimów

AACE	Amerykańskie Stowarzyszenie Endokrynologów Klinicznych
ACE	Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologiczne
ACP	Amerykańskie Kolegium Lekarzy
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne
ChPI	Charakterystyka Produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	utrata lat życia skorygowana niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad cukrzycą
EMA	European Medicines Agency
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FDA	Food and Drug Administration
FPG	poziom glukozy we krwi na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GLUT2; 4	Transporter glukozy typu 2; 4
HbA1C	poziom hemoglobiny glikowanej
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HHS	zespół hiperglikemiczno-hiperosmotyczny
HOMA	model oceny homeostazy (ang. <i>Homeostasis Model Assessment</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
IHME	ang. <i>The Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
MedDra	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MET	metformina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości
NPH	obojętna insulina protaminowa Hagedorna
OECS	ang. <i>The Organisation of Eastern Caribbean States</i>
PPAR γ	receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
Rp	kategoria dostępności - lek wydawany na receptę
SGLT-2	kotransporter glukozy typu 2 zależny od sodu
SIGN	Szkocka, Międzynarodowa Sień ds. Formułowania Wytucznych
SITA	sitagliptyna
SL	<i>Statens legemiddelverk</i>
SU	sulfonylomocznik

TZD	tiazolidynodion
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLD	lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>years Lived with Disability</i>)
YLL	utrata lat życia (ang. <i>years of Life Lost</i>)

Streszczenie

Cukrzyca definiowana jest jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy powoduje uszkodzenie, zaburzenie czynności i niewydolność różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (Medycyna Praktyczna 2020).

Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy. Za jej bezpośrednią przyczynę uznaje się upośledzenie wydzielania insuliny, rozwijające się w warunkach insulinooporności. Na progres tej choroby wpływają ponadto uwarunkowania genetyczne tj.: zmieniona ekspresja określonych genów, a także polimorfizmy genów odpowiedzialnych za produkcję oraz wydzielania wielu substancji i hormonów wytwarzanych przez tkankę tłuszczową oraz czynniki środowiskowe jak na przykład otyłość czy mała aktywność fizyczna (Szczeklik 2019).

Cukrzyca stanowi coraz większy problem społeczny i zdrowotny, który dotyczy 9% populacji. **Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia z 2018 roku w Polsce było 2,86 mln osób z rozpoznaną cukrzycą**, z czego ok. 56% stanowiły kobiety. Z kolei zachorowalność na to schorzenie wśród osób dorosłych stale rośnie - wzrost o 13,7% w latach 2013-2018 (NFZ 2019). Według raportu NFZ z 2019 r. łączna wartość refundacji świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w leczeniu cukrzycy w 2018 roku wyniosła 1,9 mld zł (NFZ 2019).

Celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 roku leczenie cukrzycy można podzielić na kilka etapów, przy czym na każdym z etapów zalecane jest zmodyfikowanie stylu życia (zwiększenie aktywności fizycznej i zastosowanie odpowiedniej diety) (PTD 2022).

Opcją preferowaną w ramach pierwszego etapu leczenia cukrzycy typu 2 jest metformina, a kolejne etapy leczenia uwzględniają dołączenie do metforminy insuliny bazowej lub innych leków przeciwcukrzycowych, m. in. inhibitorów SGLT-2, leków inkretynowych (inhibitory DPP-4 lub agonści receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- γ , oraz intensyfikację insulinoterapii, w pierwszej kolejności z zastosowaniem insuliny bazowej, przy jednoczesnej kontynuacji podawania dotychczasowych leków doustnych (PTD 2022).

Sitagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących - inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV). Mechanizm działania substancji, należących do tej grupy polega na zwiększaniu stężenia inkretyn poprzez hamowanie enzymu rozkładającego te hormony (Medycyna Praktyczna 2020).

Stosowanie inhibitorów DPP-4 jest rekomendowane we wszystkich odnalezionych wytycznych. Inhibitory DPP-4 w monoterapii są zalecane głównie w przypadku przeciwwskazań dotyczących stosowania metforminy (PTD 2022, NICE 2022, IDF 2017). Większość z wytycznych rekomenduje stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii złożonej dwu- lub trójskładnikowej, najczęściej w skojarzeniu z metforminą lub innym lekiem przeciwcukrzycowym w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do metforminy (PTD 2022, AACE/ACE 2020, NICE 2022, ESC/EASD 2019, IDF 2017, ACP 2017, SIGN 2017). Zgodnie z analizą wytycznych, inhibitory DPP-4 znajdują zastosowanie na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, począwszy od monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do

stosowania metforminy), poprzez terapię złożoną dwuskładnikową, aż do terapii trójskładnikowej stosowanej na 3. i 4. etapie leczenia cukrzycy typu 2 (PTD 2022, AACE/ACE 2020, NICE 2022). Niektóre wytyczne rekomendują także stosowanie inhibitorów DPP-4 w przypadku niektórych subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2, tj. u chorych z niewydolnością serca (ESC/EASD 2019), u osób z nasiloną otyłością lub wysokim ryzykiem, związanym z występowaniem niedocukrzeń (PTD 2022) oraz u chorych, u których priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii przed włączeniem insuliny lub leku pobudzającego jej wydzielanie (CDA 2020).

Sitagliptyna jest pierwszym lekiem przeciwcukrzycowym, zaakceptowanym przez FDA, z grupy inhibitorów DPP-4. W Polsce w leczeniu cukrzycy finansowane ze środków publicznych są następujące leki przeciwcukrzycowe: metformina, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, inhibitory alfa-glukozydazy, glukagon, inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, insulina NPH, długodziałające analogi insuliny i pozostałe insuliny (Obwieszczenie MZ 2022).

Inhibitory DPP-4, w tym sitagliptyna, finansowane są jedynie w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą u chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA_{1c} > 7% (przez co najmniej 3 miesiące).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla sitagliptyny polegające na:

1. możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
2. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),
3. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych,
4. możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Mając na uwadze brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi (chorzy leczeni pioglitazonem należącym do pochodnych tiazolidynodionu stanowią ok. █████ chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem; sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. █████ sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie) zdecydowano o nie uwzględnianiu w raporcie wskazań dotyczących stosowania sitagliptyny w dwuskładnikowej lub trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynodionem; TZD) odpowiednio w monoterapii i w połączeniu z metforminą.

W związku z powyższym analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

- chorzy wcześniej nieleczeni,
- chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy),
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
- chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonilomocznika,**
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazowa,**
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazowa,**
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (Maysiglu®) u chorych z niewystraszająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo stosowania diety i ćwiczeń fizycznych oraz:

- w przypadku kiedy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii;
- dwulekowej terapii złożonej z sulfonilomocznika i metforminy;
- insuliny w stałej dawce (z metforminą lub bez).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz: <ul style="list-style-type: none"> • u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; • pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; • metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika; • insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy).
Interwencja (I)	sitagliptyna (Maysiglu®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych wcześniej nieleczonych: pochodna sulfonilomocznika, • u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: insulina bazowa, • u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: insulina bazowa, • u chorych leczonych insuliną: intensyfikacja leczenia insuliną.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana HbA1c; ○ odsetek chorych z HbA1c <7%; ○ zmiana FPG; • zmiana masy ciała;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• gospodarka lipidowa. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie;• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;• ciężkie zdarzenia niepożądane;• ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;• zgony;• przerwanie leczenia z powodu wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych;• hipoglikemia;• poszczególne zdarzenia niepożądane;• nowotwory.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną;• opracowania wtórne;• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych sitagliptyny (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje, stosowanie sitagliptyny u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

1. **w monoterapii :**
 - a) u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.
2. **w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:**
 - a) metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
 - b) pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
 - c) agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR), tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARy jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARy w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
3. **w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:**
 - a) pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
 - b) agonistą receptora PPARy i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARy jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.
4. jako lek **uzupełniający w stosunku do insuliny** (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny („w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c>7% (przez co najmniej 3 miesiące”).

Rozszerzenie wskazań dla sitagliptyny polega na:

1. możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
2. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),

3. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych,
4. możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania sitagliptyny w docelowej populacji chorych:

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, które charakteryzują się występowaniem hipoglikemii wynikającej z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca, a także naczyń krwionośnych (Medycyna Praktyczna 2020).

Zgodnie z klasyfikacją WHO, **cukrzyca typu 2** wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności. Jest to najpopularniejsza postać cukrzycy. Może być uwarunkowana genetycznie, jednakże najczęściej jej przyczyną są czynniki środowiskowe tj. otyłość oraz mała aktywność fizyczna (Medycyna Praktyczna 2020).

2.1.1 Klasyfikacja

Spśród głównych typów cukrzycy wyróżniamy (Medycyna Praktyczna 2020):

- Cukrzycę typu 1 - która jest następstwem zniszczenia komórek B trzustki przez proces immunologiczny lub nieustalony, co zazwyczaj prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny;
- Cukrzycę typu 2 - która wynika z upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności;
- Hybrydowe postaci cukrzycy:
 - Wolno rozwijającą się cukrzycę autoimmunologiczną u dorosłych;
 - Cukrzycę typu 2 z tendencją do występowania ketozy;
- Cukrzycę o znanej etiologii - będącej skutkiem m. in. chorób zewnątrzwydzielniczej części trzustki, zakażeń, defektów genetycznych czynności komórek B lub endokrynopatii;
- Cukrzycę niesklasyfikowaną - określenie czasowe w przypadkach niejednoznacznego rozpoznania;
- Cukrzycę ciążową - występujące w czasie ciąży zwiększenie stężeń hormonów o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny prowadzi do insulinooporności, wzrostu zapotrzebowania na insulinę i zwiększenia dostępności glukozy dla rozwijającego się płodu - w efekcie tych zmian adaptacyjnych zwiększa się ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej u dotychczas zdrowych kobiet.

Coraz powszechniejsze staje się zjawisko nakładania się różnych typów cukrzycy, mówimy wtedy o cukrzycy podwójnej, a w niektórych przypadkach nawet potrójnej (Medycyna Praktyczna 2020, Szczeklik 2019).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska (Szczeklik 2019):

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi,
- różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.

Uwarunkowania genetyczne

Rolę może odgrywać dziedziczenie wielogenowe, ale nie ustalono genów odpowiedzialnych za zachorowanie. Biorąc pod uwagę upośledzenie wydzielania insuliny istotną rolę odgrywają geny kodujące m. in. : transporter glukozy 2 (GLUT2), kanały potasowe, receptory sulfonilomocznika, kanały wapniowe i „kaskadę” wewnątrzkomórkowej przemiany wapnia, a także białka strukturalnych ziarnistości wydzielniczych insuliny. Ponadto za insulinooporność mogą odpowiadać geny kodujące białka postreceptorowe, kinazy białkowe, kinazy serynowe, transportery glukozy i inne. Dodatkowo diabetogenny wpływ mają również polimorfizmy genów, odpowiedzialnych za produkcję oraz wydzielania wielu substancji i hormonów wytwarzanych przez tkankę tłuszczową (Szczeklik 2019).

Czynniki środowiskowe

Gwałtowne zwiększenie częstości występowania cukrzycy typu 2 tłumaczy się czynnikami środowiskowymi, takimi jak (Szczeklik 2019):

- otyłość, zwłaszcza brzuszna - ryzyko wystąpienia cukrzycy rośnie wraz ze wzrostem BMI (ang. *body mass index*) oraz stosunku obwodu talii do bioder (ang. *waist-hip ratio*)
- mała aktywność fizyczna - sprzyja rozwojowi otyłości oraz hamuje utlenianie glukozy, zmniejsza aktywność komórkowych transporterów glukozy (GLUT4), a także nasila efekt zwiększonej produkcji wolnych kwasów tłuszczowych.
- inne czynniki zagrożenia.

2.1.3 Rozpoznawanie

Zgodnie z kryteriami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), diagnozę cukrzycy można postawić w sytuacji, gdy występuje:

- glikemia przygodna oznaczana o dowolnej porze, niezależnie od posiłku (wynosząca co najmniej 200 mg/dl [11,1 mmol/l]), gdy jednocześnie występują objawy hiperglikemii, jak wzmożone pragnienie, wielomocz czy osłabienie;
- glikemia na czczo oznaczana w próbce krwi pobranej po upływie 8-14 godzin od ostatniego posiłku (dwukrotne stwierdzenie wartości wynoszącej co najmniej 126 mg/dl [7,0 mmol/l]);
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (stwierdzenie wartości równej lub przekraczającej 200 mg/dl [11,1 mmol/l]);
- wartość jednorazowego oznaczenia HbA_{1c} jest większa, bądź równa 6,5% (≥ 48 mmol/mol).

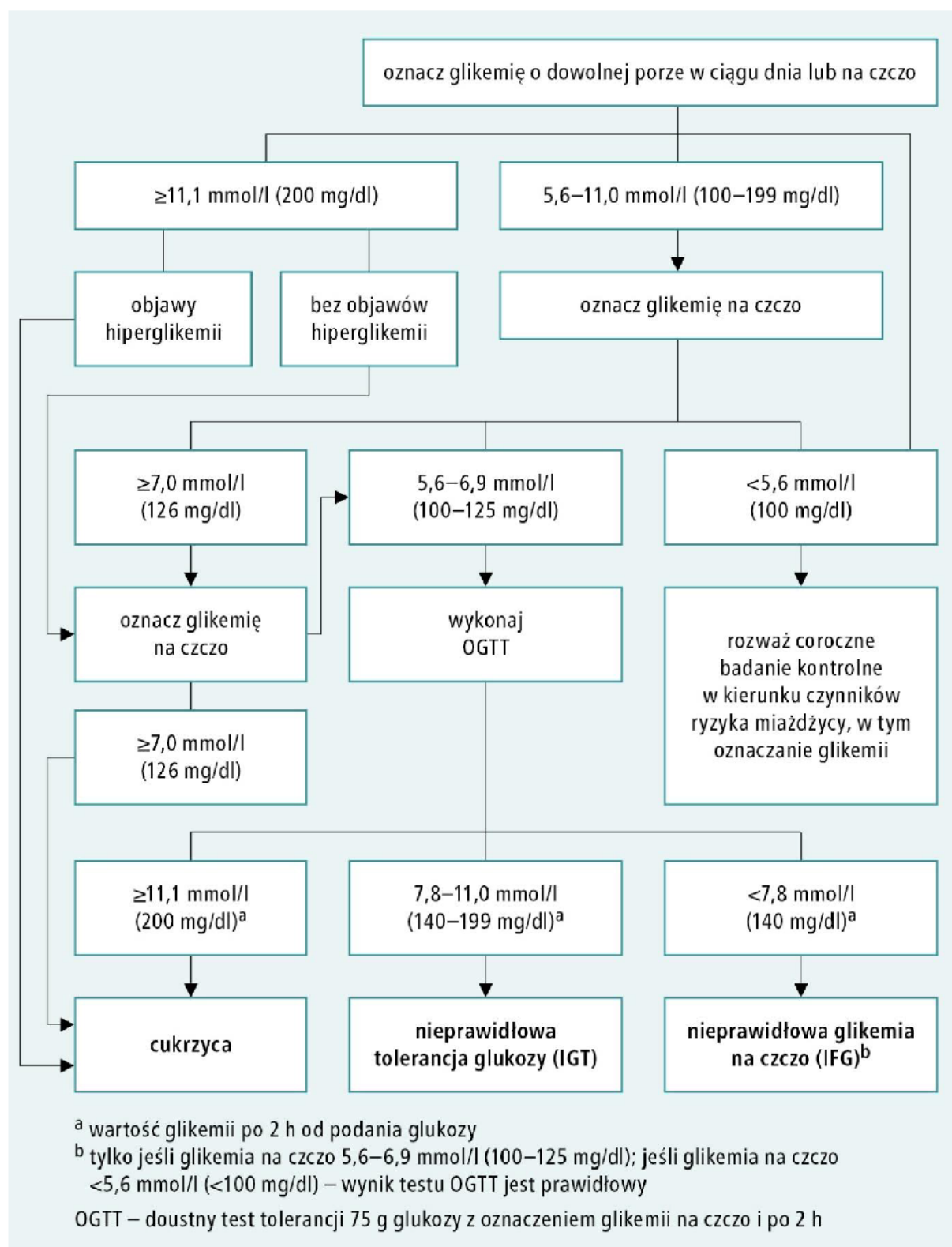
Dodatkowe badania laboratoryjne mające na celu diagnozę, a także monitorowanie choroby obejmują (Medycyna Praktyczna 2020, Szczeklik 2019):

- oznaczenie glikemii - stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej oraz w pełnej krwi włośniczkowej;
- pomiary poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) metodami chromatograficznymi i immunochemicznymi;
- pomiary stężenia fruktoaminy metodami spektrofotometrycznymi;
- oznaczenie obecności glukozy w moczu (glikozuria);
- oznaczenie obecności ciał ketonowych w moczu (ketonuria) i we krwi (ketonemia) metodami paskowymi lub enzymatycznymi z pomiarem spektrofotometrycznym lub amperometrycznym;
- stężenie insuliny we krwi metodami radioimmunologicznymi oraz nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- stężenie c-peptydu we krwi metodami radioimmunologicznymi oraz nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- oznaczenie przeciwciał przeciwko antygenom wysp Langerhansa (przeciwciał przeciwwyspowych) metodami immunofluorescencji pośredniej albo radioimmunologicznymi czy nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- inne próby czynnościowe (doustny test tolerancji glukozy, test z glukagonem oraz ocena wrażliwości na insulinę metodą HOMA).

Dodatkowym badaniem laboratoryjnym jest również pomiar stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i triglicerydów w kierunku wykrycia zaburzeń lipidowych oraz badanie ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ cukrzyca jest poważnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju powikłań naczyniowych, w szczególności makroangiopatii (Medycyna Praktyczna 2020, Szczeklik 2019).

Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej (Medycyna Praktyczna 2020).



Źródło: Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy cukrzycy są nieswoiste i zróżnicowane oraz związane zazwyczaj z jej typem. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Typowymi objawami cukrzycy są (Szczeklik 2019):

- wielomocz (poliuria);
- wzmożone pragnienie (polidypsja);
- rzadziej spotykane objawy: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii), zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych;
- chudnięcie.

Należy jednak zaznaczyć, iż objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa. Istotne znaczenie ma wywiad rodzinny. Występowanie cukrzycy w ≥ 3 pokoleniach skłania do poszukiwania cukrzycy MODY. Obecność cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub otyłości w rodzinie chorego przemawia w sytuacjach wątpliwych bardziej za cukrzycą typu 2 niż 1 (Szczeklik 2019).

Przebieg naturalny

W większości przypadków cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, aż do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym stadium rozwoju zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana zwiększonym jej wydzielaniem przez komórki β trzustki. W pewnym momencie, kiedy rezerwy wydzielnicze komórek trzustki zaczynają się wyczerpywać, efektywne jest wdrożenie, poza lekami poprawiającymi insulinooporność, również leków zwiększających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek β doprowadza jednak do nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych. W takiej sytuacji konieczne jest rozpoczęcie insulinoterapii (Szczeklik 2019).

Powikłania

Powikłania cukrzycy są następstwem utrzymywania się wysokiego stężenia glukozy we krwi przez dłuższy czas, co prowadzi do uszkodzania naczyń krwionośnych. Powikłania te dzieli się na (Diabetes 2021):

- przewlekłe, których intensywność narasta wraz z upływem czasu;
- ostre, których manifestacja przebiega gwałtownie i stosunkowo szybko.

Do grupy powikłań przewlekłych zalicza się: retinopatie, zaburzenia ukrwienia i unerwienia dystalnych części kończyn dolnych, zawał serca, udar, problemy z nerkami (nefropatie), uszkodzenia nerwów (neuropatie), zwiększone ryzyko rozwoju niektórych nowotworów, choroby dziąseł oraz zaburzenia funkcji seksualnych (Diabetes 2021).

Wśród powikłań ostrych wymienia się natomiast: kwasicę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny (HHS) oraz hipo- i hiperglikemię (Diabetes 2021).

Rokowanie

Najważniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnieniu rozwoju cukrzycy typu 2. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównywanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania w tych chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Przy wyborze leków u chorych z zaawansowanymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi należy brać pod uwagę te o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko tych powikłań lub ryzyko zgonu. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii (Szczeklik 2019).

Wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy definiowany jest jako stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej. W Polsce wynosi on ok. 13,0-14,0 na 100 tysięcy (Nowakowski 2002). Spośród osób chorych na cukrzycę typu 2 z powodu chorób układu krążenia umiera rocznie 27 na 1000 chorych, co trzeci z nich z powodu udaru, a co czwarty z powodu choroby wieńcowej (NFZ 2019).

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.5.1 Epidemiologia

Cukrzyca należy do jednego z głównych problemów zdrowotnych w Polsce, a liczba chorych, powikłań i chorób współistniejących stale rośnie. Skutkuje to szybkim wzrostem wydatków publicznych i tych ponoszonych przez pacjentów oraz przedwczesne wyłączenie wielu z nich z rynku pracy (PTD 2022).

Epidemiologia

Zgodnie z informacjami WHO, liczba chorych na cukrzycę na świecie wzrosła ze 108 milionów (dane z 1980 r.) do 422 milionów (dane z 2014 r.). Globalna częstość występowania cukrzycy wśród dorosłych zwiększyła się z 4,7% w 1980 r. do 8,5% w 2014r. Zaobserwowano, że nowe przypadki cukrzycy znacznie częściej pojawiają się w krajach o niskich i średnich dochodach niż w krajach o wysokich dochodach na osobę. Według *NCD Risk Factor Collaboration*, regionem o najwyższym odsetku osób chorych na cukrzycę, zgodnie z danymi na rok 2016, była Oceania. Odsetek cukrzyków wynosił tam 13% dla każdej płci. Z kolei regionem o najniższym odsetku osób chorych na cukrzycę była Afryka Subsaharyjska, gdzie odsetek ten, zarówno dla kobiet jak i mężczyzn, był równy 5%. W regionie Europy Środkowej i Wschodniej odsetek dorosłych z cukrzycą wynosił dla mężczyzn 8,7% (95%CI: 5,3%-13%) oraz 9,7% (95% CI: 6%-14,6%) dla kobiet. W przypadku kobiet był to trzeci region, za Oceanią oraz

Azją Środkową, Afryką Północną i Bliskim Wschodem, o najwyższym odsetku dorosłych kobiet z cukrzycą. W przypadku mężczyzn, Europa Środkowa i Wschodnia jest czwartym z dziewięciu analizowanych regionów o najniższym odsetku chorych mężczyzn. Według danych NCD-RisC z 44 krajów europejskich na rok 2014, krajem o najniższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Szwajcaria z odsetkiem dorosłych chorych z cukrzycą na poziomie 6,9% (95% CI: 3,8%-11,3%) dla mężczyzn oraz 4,4% (95% CI: 2,3%-6,9%) dla kobiet. Krajem o najwyższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Gruzja, gdzie chorowało 15% mężczyzn (95% CI: 8,4%-23,2%) oraz 15% kobiet (95% CI: 8,8%-22,6%). Polska była wśród 44. krajów europejskich na 13. miejscu pod względem największego odsetka dorosłych osób z cukrzycą wśród mężczyzn oraz na 15. miejscu pod względem największego odsetka osób z cukrzycą wśród kobiet (NFZ 2019).

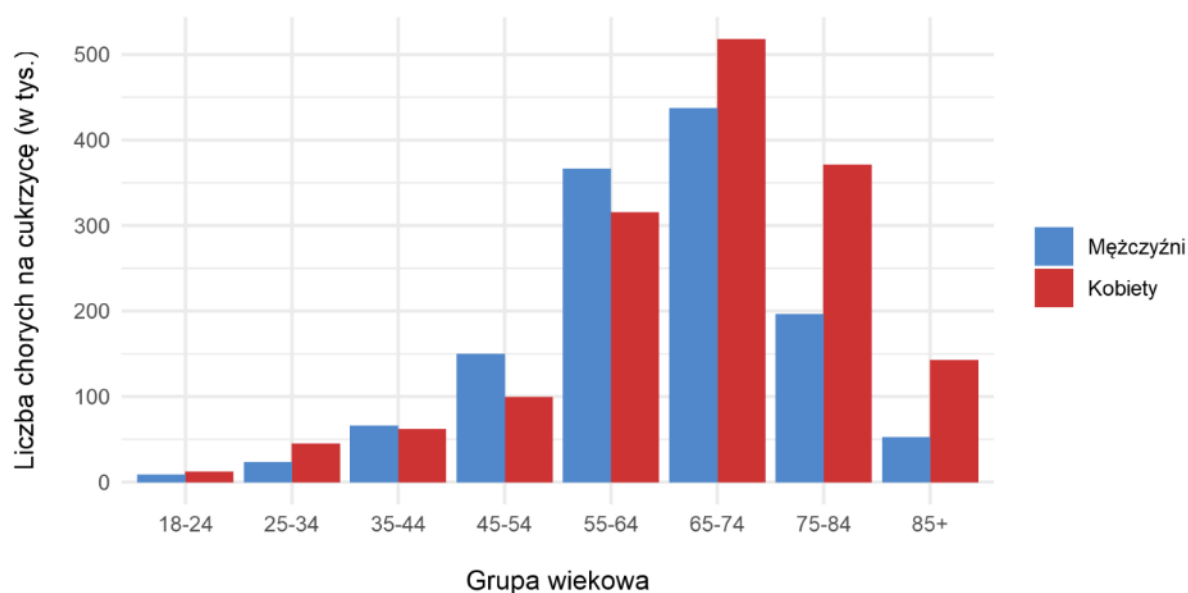
Zgodnie z danymi IDF na rok 2021 na świecie ponad 536 milionów osób w wieku 20-79 lat choruje na cukrzycę, co stanowi 10,5% całej populacji. Na świecie na cukrzycę choruje o 17,7 mln więcej mężczyzn niż kobiet. Według rokowań do roku 2045 liczba ta zwiększy się do 783 milionów. Analizując dane dotyczące Europy, w roku 2021 na cukrzycę chorowało 61,4 mln osób (9,2% populacji europejskiej), a według szacunkowych doniesień do roku 2045 liczba ta wzrośnie o ok. 8 mln (IDF 2021).

Według danych NFZ na 2018 rok w Polsce było 2,9 mln zdiagnozowanych chorych na cukrzycę, z czego 1,3 mln stanowili mężczyźni, a 1,6 mln kobiety (NFZ 2019). Powyższa dysproporcja wynika prawdopodobnie z większego udziału kobiet w całkowitej populacji, dłuższej oczekiwanej długości życia u kobiet (odsetek chorych na cukrzycę znacząco wzrasta z wiekiem) oraz z mniej efektywnego wykrywania cukrzycy u mężczyzn (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017).

Tab. 2. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) (NFZ 2019).

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

Rys. 2. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (NFZ 2019).

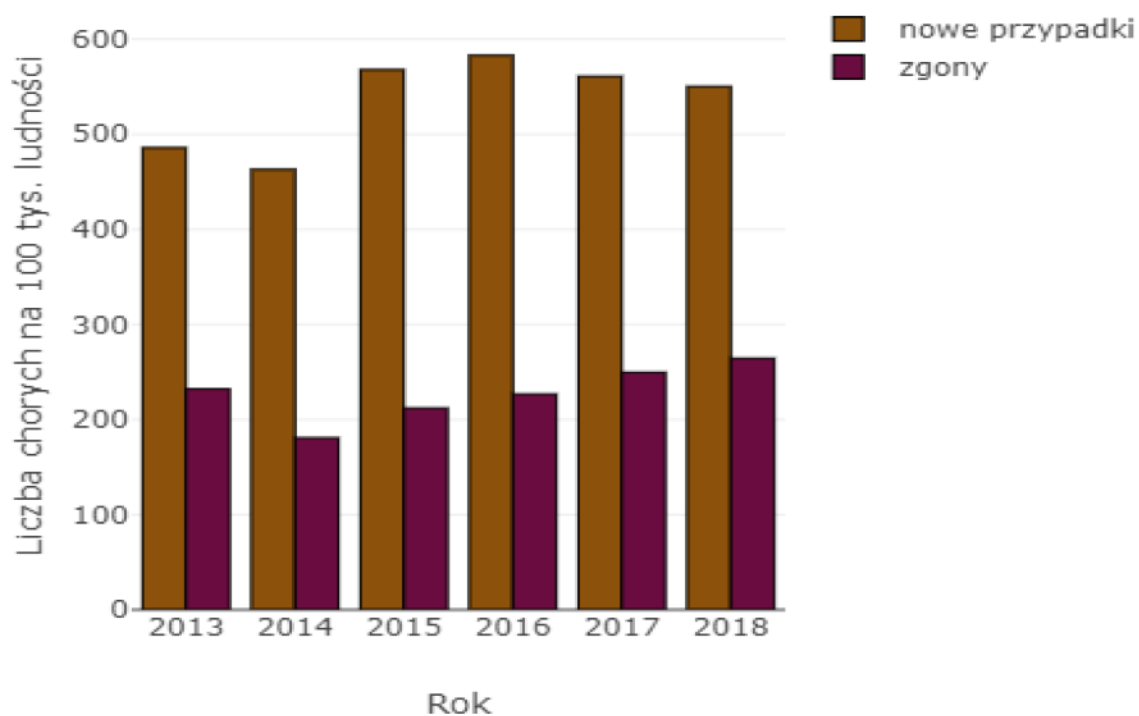


W Polsce różnica pomiędzy liczbą nowo obserwowanych przypadków i zgonów jest z każdym rokiem coraz mniejsza. Liczba cukrzyków ogólnie rośnie, jednak tempo wzrostu jest wolniejsze. Najważniejsze hipotezy, dotyczące wzrostu rejestrowanej chorobowości to (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017):

- Zmiana struktury demograficznej społeczeństwa;
- Ciągły przyrost liczby chorych, związany z czynnikami ryzyka wynikającymi ze stylu życia, a zwłaszcza z otyłością. W Polsce 25% kobiet i mężczyzn (populacja 18+) ma otyłość ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), zaś w ostatniej dekadzie tempo wzrostu rozpowszechnienia otyłości wśród mężczyzn wynosiło 0,4-0,5% rocznie;
- Niewielka, ale istotna poprawa wykrywania cukrzycy, dzięki większej świadomości choroby w społeczeństwie, badaniom przesiewowym i działaniom na poziomie POZ.

Jeśli obecny trend rejestrowanej chorobowości cukrzycy utrzyma się w następnym dziesięcioleciu, wówczas możemy się spodziewać, że liczba osób leczonych na cukrzycę w Polsce przekroczy 4,2 mln, a co za tym idzie epidemia tej choroby będzie stanowiła ogromne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017).

Rys. 3. Porównanie liczby nowych przypadków i zgonów.

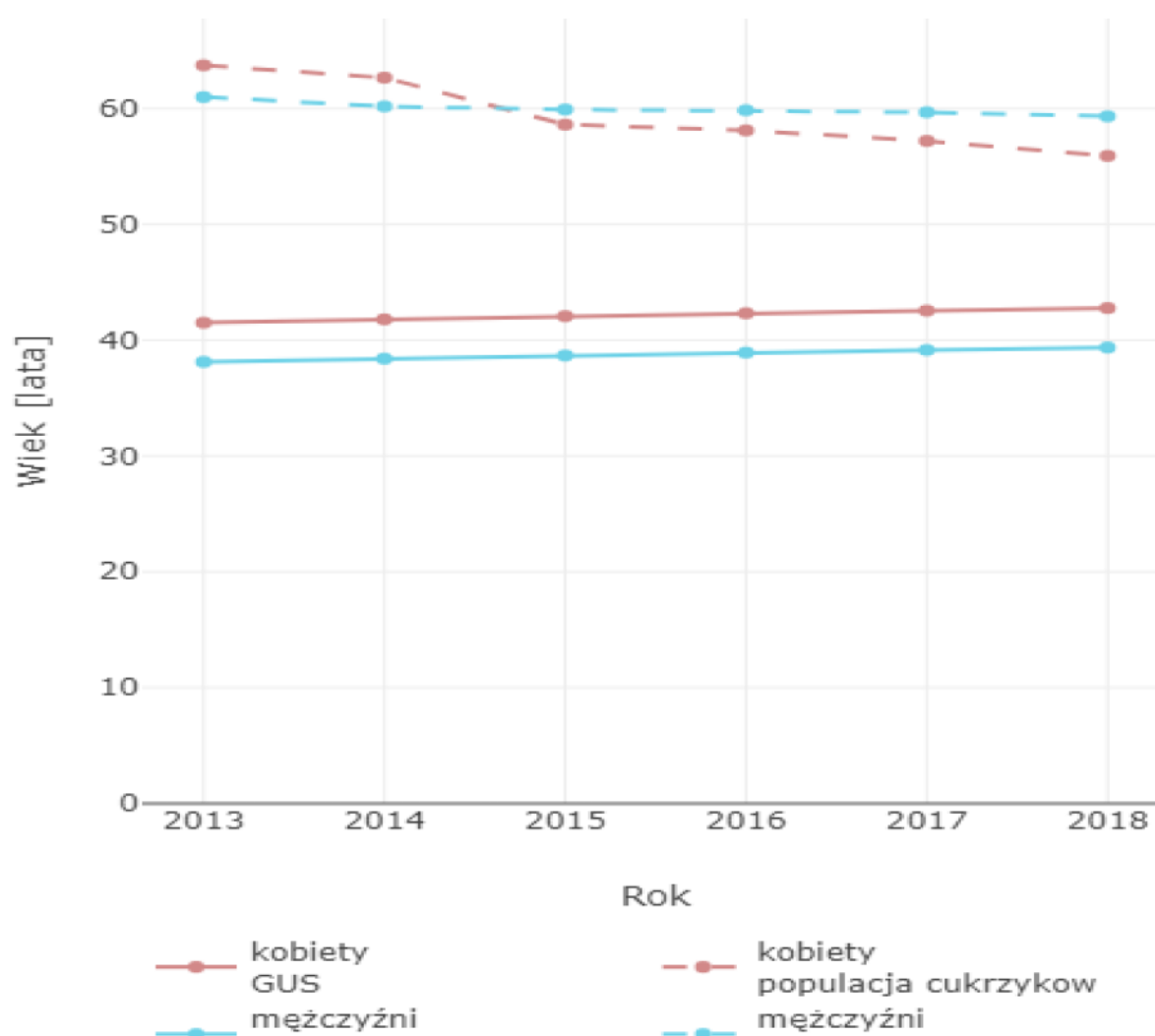


W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej. W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych na przestrzeni lat (2013-2018) (NFZ 2019).

Tab. 3. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018 (NFZ 2019).

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

Rys. 4. Średni wiek w chwili diagnozy w porównaniu do średniej wieku w Polsce (basiw.mz.gov.pl)



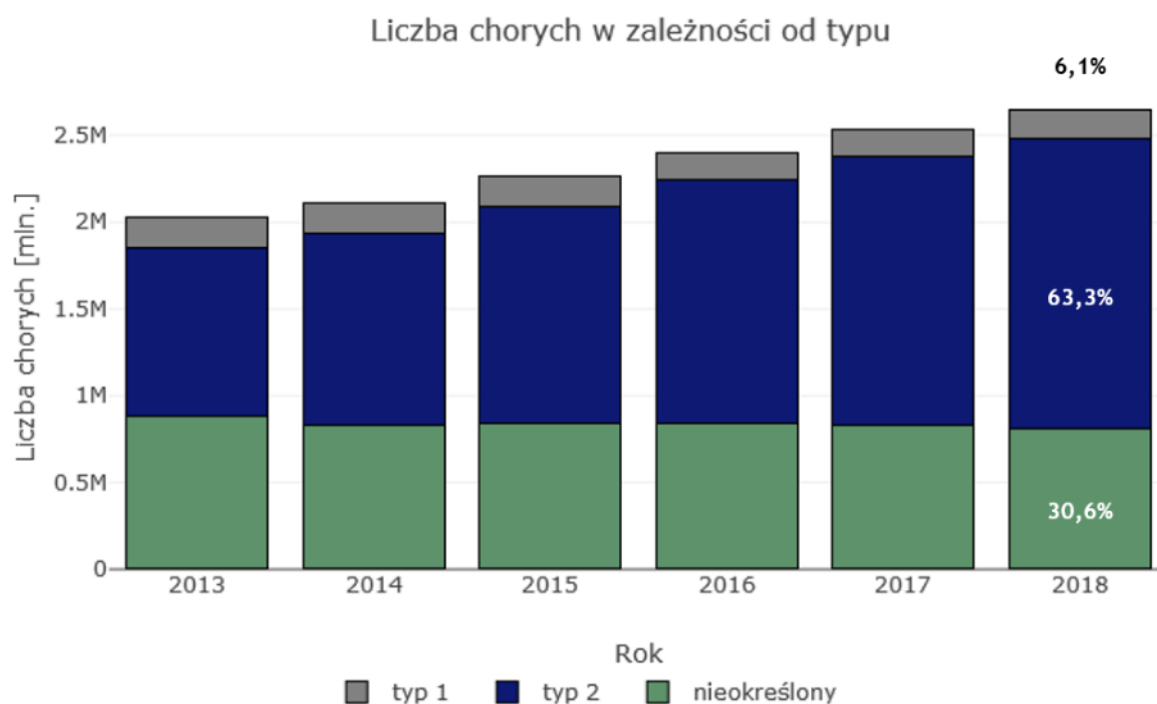
W poniższej tabeli przedstawiono prognozę zachorowalności w trzech wariantach (w zależności od przyjętej metodyki; rozdz. 7 raportu NFZ) dla lat 2019-2025 (NFZ 2019).

Tab. 4. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025 (NFZ 2019).

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

Na podstawie danych epidemiologicznych z raportu NFZ (NFZ 2019) nie jest możliwe jednoznaczne określenie liczby chorych z cukrzycą typu 2, ponieważ 30,6% chorych nie miało zaraportowanego typu cukrzycy.

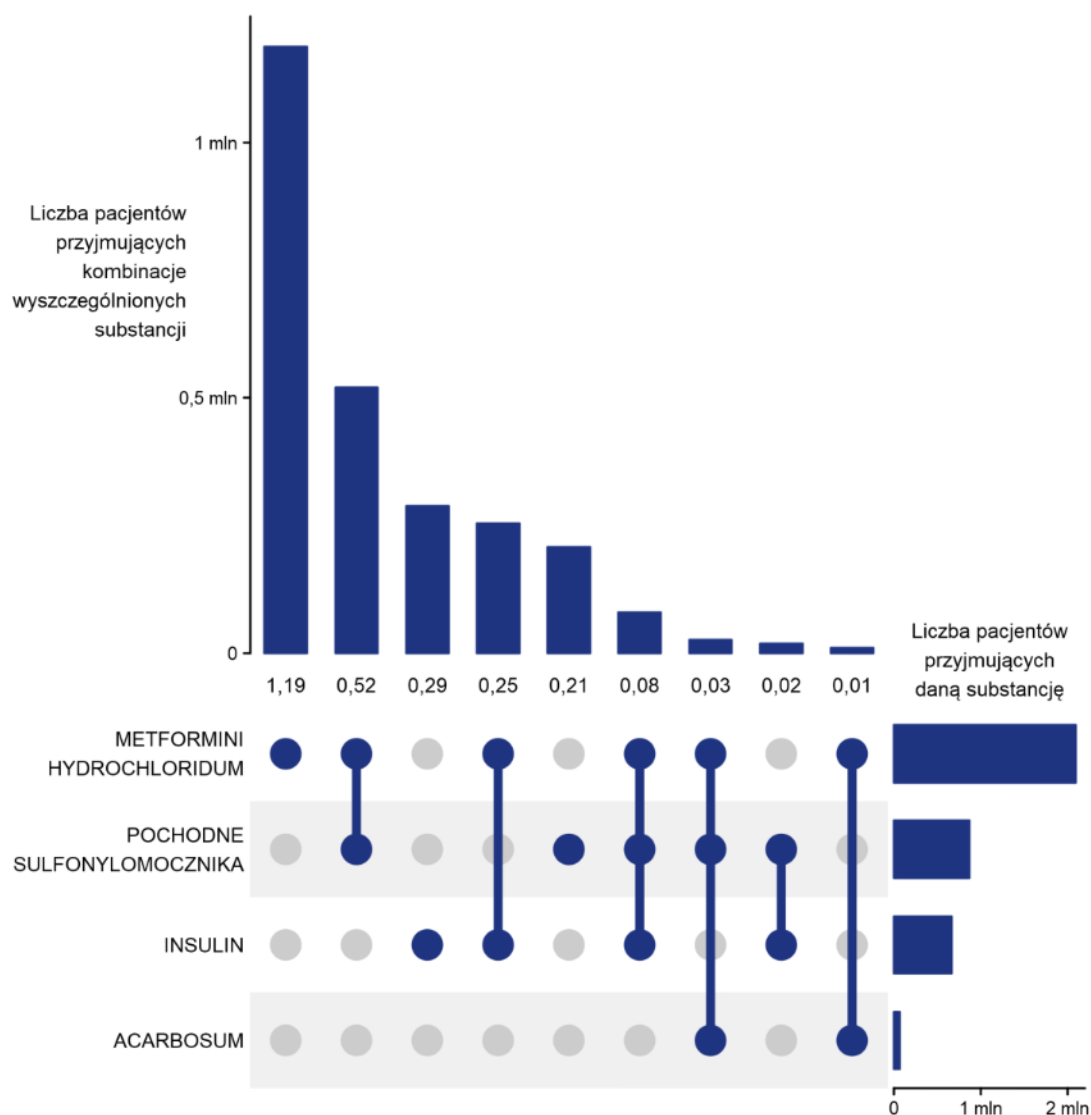
Rys. 5. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (<http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca>).



Źródło: opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 oszacowano na podstawie danych z raportu NFZ (NFZ 2019) dotyczących realizacji recept na substancje czynne stosowane w leczeniu cukrzycy - patrz rysunek poniżej. Przy założeniu, że insulina w monoterapii stosowana jest jedynie u chorych z cukrzycą typu 1 (założenie upraszczające), odsetek chorych z cukrzycą typu 2 oszacowano 88,85%.

Rys. 6. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów w 2018 r. (NFZ 2019).



W 2018 r. liczba dorosłych osób, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) wyniosła 2,18 mln. W porównaniu do roku 2013 stanowi to wzrost o 14,2% - patrz tabela poniżej. Wśród osób poniżej 18 r.ż. udzielono świadczeń 15,8 tys. chorym. Recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi zrealizowało w 2018 r. 2,85 mln osób (2,63 mln dorosłych oraz 20,2 tys. dzieci i młodzieży) (NFZ 2019).

Tab. 5. Świadczenia udzielone osobom dorosłym z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) w latach 2013-2018 w Polsce (NFZ 2019).

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

2.1.5.2 Obciążenie chorobą

Cukrzyca stanowi coraz większy problem społeczny i zdrowotny, który dotyczy 9% populacji. Koszty świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniosły w 2018 r. 1,9 mld zł i wzrosły o 23% w porównaniu do 2013 r. (NFZ 2019).

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia na 2018 rok w Polsce na leki stosowane w leczeniu cukrzycy oraz paski do oznaczania glukozy we krwi wydano 1,45 mld zł z systemu ubezpieczeń, a dodatkowe dopłaty pacjentów wyniosły 442 mln zł. Średnio daje to 507 zł na pacjenta z NFZ oraz 155 zł indywidualnej dopłaty z portfela pacjenta. 1,77 mln dorosłych pacjentów skorzystało ze świadczeń, udzielanych przez NFZ. Łączna wartość refundacji świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w leczeniu cukrzycy wyniosła 1,9 mld zł, z czego połowę stanowiły koszty leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, 25% paski do oznaczania glukozy we krwi, 21% świadczenia udzielone z powodu cukrzycy inne niż pompy insulinowe, 4% pompy insulinowe oraz system ciągłego monitorowania glikemii również 4%. Porównując powyższe dane z danymi z 2013 roku, łączna wartość refundacji wzrosła o 23%. O 35% wzrosła również dopłata pacjentów (NFZ 2019).

W 2018 roku z terapii z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej skorzystało 18,9 tysięcy chorych, co stanowi 60% więcej niż w roku 2013. Warto zaznaczyć, że są to osoby, którym założono pompę, zrefundowane zestawy infuzyjne do pompy lub zbiorniki na insulinę. Łączny koszt terapii pompowej poniesiony przez NFZ wzrósł o 51% w porównaniu do 2013r. i wyniósł 77,9 mln zł. Wzrosły również dopłaty chorych - z 1,9 mln zł (dane na rok 2013) do 5,1 mln zł (dane na rok 2018) (NFZ 2019).

Od 2018 roku refundowane są także urządzenia używane w systemie ciągłego monitorowania glikemii dla osób do 26 roku życia. W okresie marzec 2018-kwiecień 2019 ze wspomnianej refundacji skorzystało 3,1 tysiąca pacjentów, co daje łączną kwotę 16 mln zł (przy dopłacie pacjentów wynoszącej 7,2 mln zł) (NFZ 2019).

Wartość refundacji udzielonych świadczeń wyniosła w 2018 r. wzrosła o 2,2% w porównaniu do 2013 r. i wyniosła 376,4 mln zł. Średni koszt refundacji świadczeń w przeliczeniu na pacjenta wyniósł w 2018 r. 427 zł. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów oraz kosztów refundacji świadczeń udzielonych z powodu cukrzycy w latach 2013-2018 (NFZ 2019).

Tab. 6. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w latach 2013-2018 w populacji osób dorosłych w Polsce (NFZ 2019).

Rok	Łącznie		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Lecznictwo szpitalne	
	Liczba pacjentów	Koszt	Liczba pacjentów	Koszt	Liczba pacjentów	Koszt
2013	1 717,5	368,3	754,2	94,9	85,6	238,1
2014	1 762,4	344,1	787,5	98,1	78,8	210,6
2015	1 769,1	354,0	823,0	102,5	78,0	215,0
2016	1 790,8	355,5	849,4	102,7	75,3	217,2
2017	1 784,8	355,8	861,7	103,7	71,7	215,8
2018	1 774,4	376,4	864,4	109,8	71,0	230,3

Cukrzyca bardzo często towarzyszą także inne schorzenia. Do jej powikłań należą m.in. retinopatia cukrzycowa, niewydolność nerek, choroba niedokrwienna serca czy udar mózgu. Osoby z cukrzycą stanowiły 30-40% pacjentów z niewydolnością nerek, chorobą niedokrwienną serca czy udarem mózgu (NFZ 2019).

Podwyższony poziom glukozy we krwi może prowadzić także do neuropatii, czyli uszkodzenia nerwów. Dalsze komplikacje połączone z zaburzeniami naczyniowymi oraz infekcjami mogą prowadzić do amputacji. Polska według danych OECS (2019), opublikowanych w raporcie „*Health at Glance 2019*” jest dziesiątym krajem pod względem wysokości wskaźnika dużych amputacji kończyn dolnych u osób z cukrzycą w przeliczeniu na 100 tys. ludności. W latach 2014-2018 liczba amputacji wykonanych u pacjentów z cukrzycą wzrosła o ok. 22,5% tj. z 7,1 tys. w roku 2014 do 8,7 tys. w roku 2018. Koszty wspomnianych amputacji również wzrosły w 2018r. o 44% i wynosiły 78,2 mln zł. Warto nadmienić również, że w roku poprzedzającym dużą amputację 37% pacjentów nie skorzystało z żadnego świadczenia z powodu cukrzycy (wg rozpoznania głównego), a 77% pacjentów nie korzystało z poradni diabetologicznej (NFZ 2019).

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

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

Według danych Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami cukrzycą w 2019 r. w Polsce przyczyniła się do utraty 490 798,32 lat życia w zdrowiu (3,87% DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce; wzrost DALY rok do roku w latach 1990-2019 wyniósł średnio 1,56%) – patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. – DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób).

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

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 r. (PTD 2022) celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. Dokonując wyboru strategii terapeutycznej należy uwzględnić również postawę pacjenta, jego spodziewane zaangażowanie w leczenie (także osób z jego otoczenia), stopień wystąpienia ryzyka hipoglikemii i jej ewentualne konsekwencje, czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji osoby z cukrzycą, a także relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii. W niektórych sytuacjach (np. u osób starszych, przy obecności zaawansowanych powikłań) wyznaczone cele leczenia należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku (od 2 do 6) miesięcy (PTD 2022).

W cukrzycy typu 2 podstawowym celem terapii jest utrzymanie optymalnej kontroli metabolicznej choroby, redukcja nadmiaru masy ciała i utrzymanie pożądanej masy ciała. W związku z tym istotną rolę odgrywa całkowita kaloryczność diety, dostosowana do wieku, aktualnej masy ciała oraz aktywności fizycznej, która również jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy. Wysiłek fizyczny wpływa korzystnie na wrażliwość na insulinę, kontrolę glikemii, profil lipidowy, a także sprzyja redukcji masy ciała. Zalecaną formą wysiłku u osób z cukrzycą, przy jednoczesnej nadwadze/otyłości w każdym wieku jest *nordic walking*, jednak intensywność aktywności fizycznej należy skonsultować wcześniej z lekarzem (PTD 2022).

Biorąc pod uwagę farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2, zgodnie z zaleceniami PTD z 2022 r., dąży się do obniżenia hiperglikemii poprzez korektę mechanizmów patogenetycznych tej choroby - insulinooporności oraz upośledzonego wydzielania insuliny. Odrębnym mechanizmem terapeutycznym leków przeciwhiperglikemicznych jest działanie glikozuryczne. Lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego powinna być metformina (o ile nie jest przeciwwskazana bądź źle tolerowana przez chorego). Leczenie tego typu cukrzycy musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu (PTD 2022).

Leczenie cukrzycy typu 2 można podzielić na następujące etapy (PTD 2022):

1. Rozpoczęcie terapii: modyfikacja stylu życia tzn. redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d oraz zmniejszenia kaloryczności posiłków w połączeniu z monoterapią metforminą, której podawanie należy zacząć od niskich dawek. W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazania w podawaniu metforminy zalecane jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (**inhibitora DPP-4** lub agonisty receptora GLP-1) bądź agonisty PPAR-γ (pioglitazonu). W takim

przypadku 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, a agonisty PPAR- γ nie powinno się stosować u osób z niewydolnością serca. W uzasadnionych przypadkach jak np.: udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, nasilona hiperglikemia lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, należy wziąć pod uwagę terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2.

2. Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 bądź leku inkretynowego (**inhibitora DPP-4** lub agonisty receptora GLP-1) lub pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR- γ . Wybór strategii terapeutycznej powinien brać pod uwagę również schorzenia współistniejące. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy zastosować substancje o korzystnym wpływie na ryzyko rozwoju tych chorób oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Takie działanie wykazują niektóre inhibitory SGLT-2 i niektóre leki z grupy agonistów receptora GLP-1. Możliwa jest także terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) oraz 2 innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ . W niektórych przypadkach możliwe jest również dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście od monoterapii do leczenia insuliną z pominięciem etapów pośrednich.
3. Intensyfikacja insulinoterapią obejmuje zmianę trybu życia oraz insulinoterapię prostą - przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długo działający, analog ultradługodziałający), przy jednoczesnej kontynuacji podawania metforminy oraz innych leków doustnych bądź agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości. Jest to strategia, którą należy przyjąć w sytuacji, kiedy narastanie zaburzeń patofizjologicznych, leżących u podłoża cukrzycy, a w szczególności defektu komórek beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia.
4. W przypadku wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagane jest zmniejszenie złożoności i obciążeń związanych z leczeniem przeciwhiperglikemicznym (tzw. simplifikacja) w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego (dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nie przestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia). Zmniejszenie liczby wstrzyknień insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglikemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu.

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2022),
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA 2022),
- *American Association of Clinical Endocrinologists* i *American College of Endocrinology* (AACE i ACE 2020),
- *European Society of Cardiology* i *European Association for the Study of Diabetes* (ESC i EASD 2019),
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2018 oraz aktualizacje z 2019 i 2022 r.),
- NICE 2015 oraz aktualizacja 2022,
- Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (CDA 2020),
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF 2017),
- Amerykańskie Kolegium Lekarzy (ACP 2017),
- Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017).

2.1.7.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022)

Aktualne zalecenia kliniczne PTD (PTD 2022), dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego oraz terapię farmakologiczną. Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe - obejmuje obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwplatekcyjne itd.

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

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

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

Etap I - monoterapia:

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą;
- aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej

stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;

- w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (**inhibitora DPP-4** lub agonisty GLP-1) lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF);
- skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania;
- w uzasadnionych przypadkach, tj. udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. W takim przypadku należy oprócz metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń - flozyny lub agonistów receptora GLP-1. Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii.

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

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

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

U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko rozwoju tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1.

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

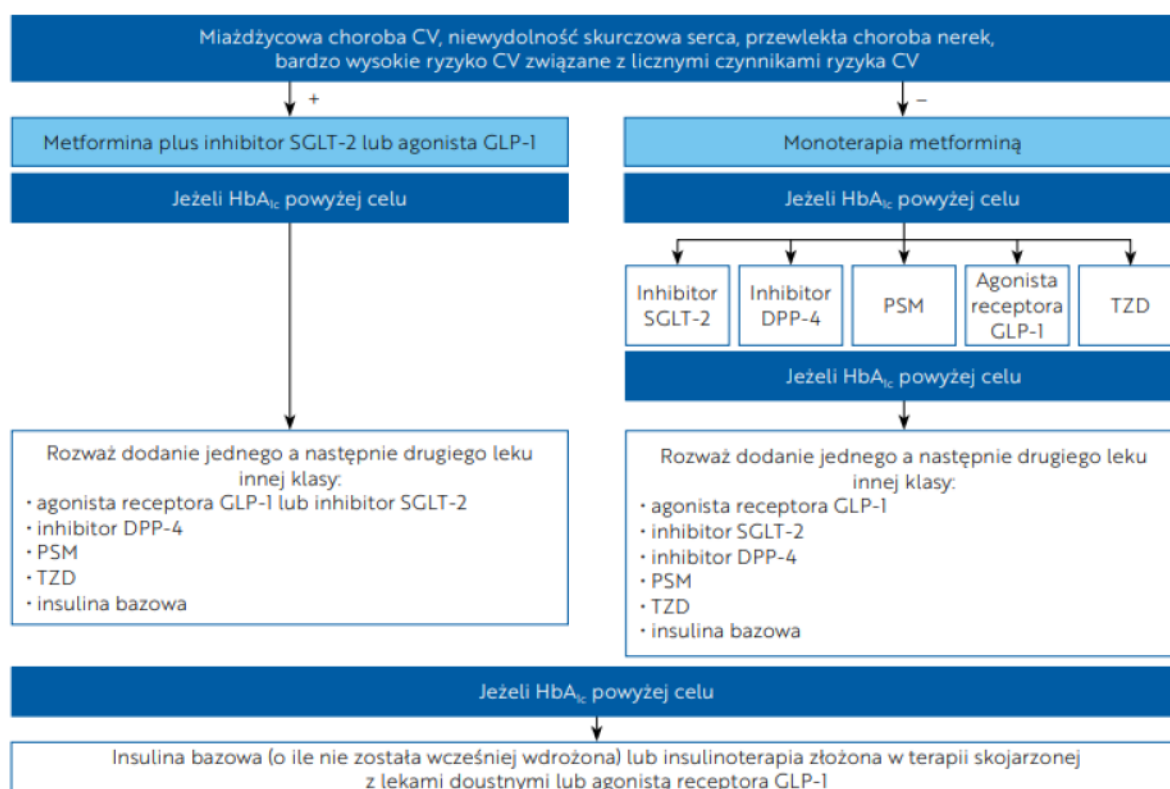
Etap III - intensyfikacja insulinoterapii:

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z 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 (gliptyny, pioglitazonu, flozyny) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

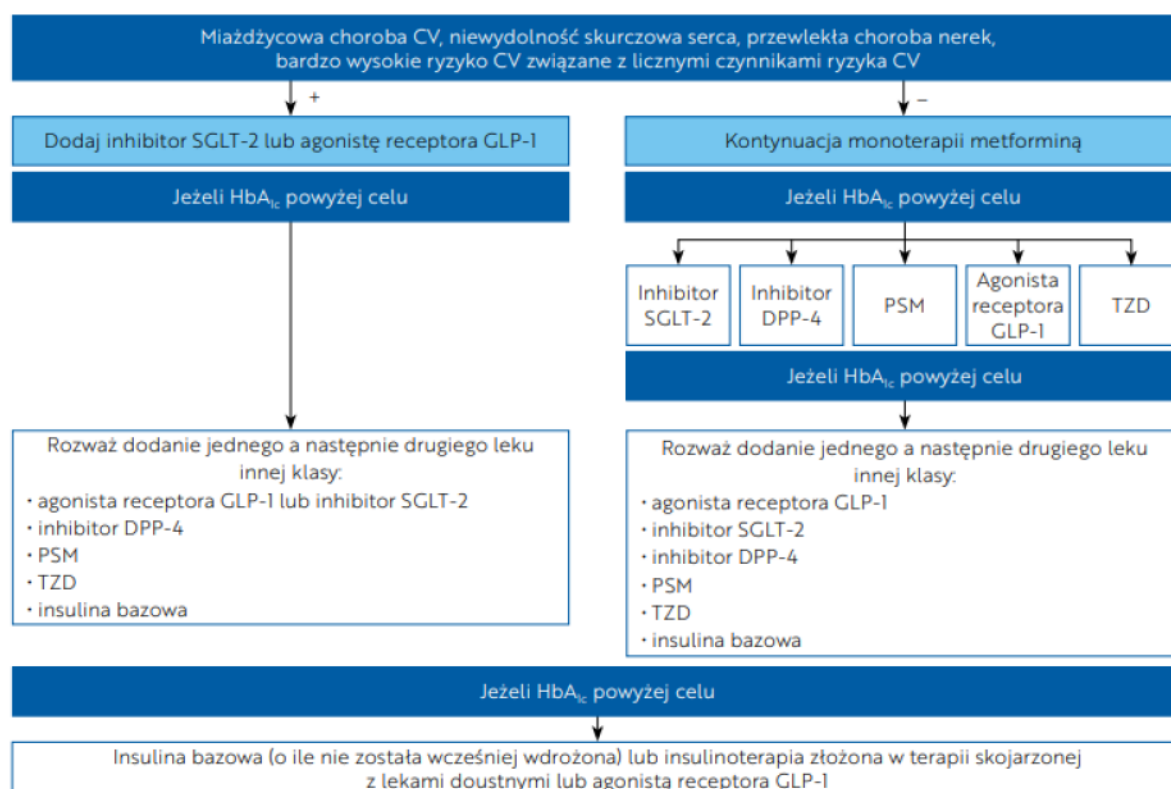
Etap IV - uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperglykemicznego (simplifikacja):

- 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, nie przestrzegających 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.

Rys. 7. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022).

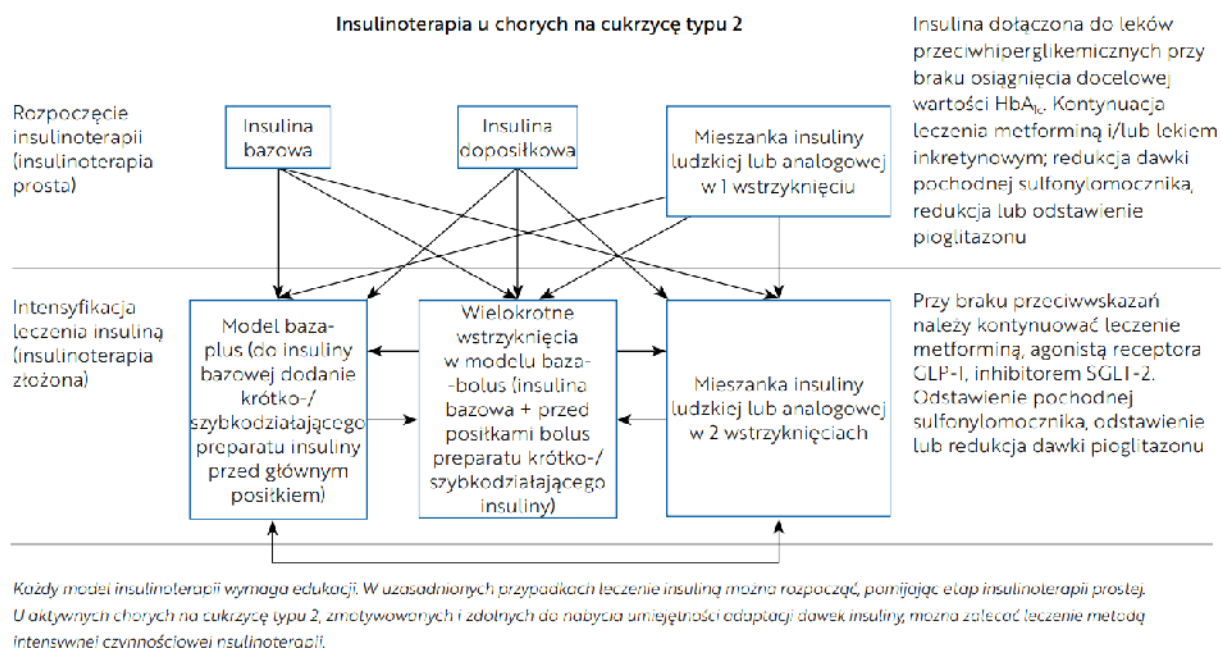


Rys. 8. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą (PTD 2022).



CV -układ sercowo-naczyniowy; PSM - pochodne sulfonilomocznika

Rys. 9. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoaterapii (PTD 2022).



2.1.7.2 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2022)

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2 z 2022 roku przedstawiono poniżej:

- Wybór terapii pierwszego rzutu jest uzależniony od chorób współistniejących, a także potrzeb pacjenta. Generalnie leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować metforminę i poważną modyfikację stylu życia (siła zalecenia A);
- w niektórych przypadkach chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, możliwe jest zastosowanie w terapii pierwszej rzutu innych leków (różnych od metforminy) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z metforminą (analogów GLP-1, inhibitorów SGLT-2) w zależności od potrzeb (siła zalecenia A);
- terapia metforminą powinna być kontynuowana tak długo jak jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana. Inne leki, w tym insulina, powinny być dołączone do metforminy (siła zalecenia A);
- wczesne rozpoczęcie terapii skojarzonej można rozważyć u niektórych chorych na początku leczenia w celu wydłużenia czasu do niepowodzenia leczenia (siła zalecenia A);
- wczesne rozpoczęcie leczenia insuliną należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata wagi), jeśli występują objawy hiperglikemii lub jeśli poziom A1c (>10%) lub poziomy glukozy we krwi (≥ 300 mg/dl) są bardzo wysokie (siła zalecenia E);
- wybór sposobu leczenia (stosowanych leków) powinien być ustalony indywidualnie, przy uwzględnieniu współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, skuteczności, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wpływu na masę ciała, kosztów, ryzyka efektów ubocznych i preferencji pacjenta (siła zaleceń E);
- u pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, stwierdzoną chorobą nerek lub niewydolnością serca, zaleca jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem w przypadku występowania chorób sercowo-naczyniowych, jako część schematu obniżania poziomu glukozy niezależnie od A1c i biorąc pod uwagę czynniki specyficzne dla pacjenta (siła zalecenia A);
- u chorych z cukrzycą typu 2, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1, a nie insuliny, jeśli jest to możliwe (siła zalecenia A);
- jeśli stosowana jest insulina, terapia skojarzona z analogiem GLP-1 jest terapią zalecaną w celu osiągnięcia większej skuteczności i dłuższego czasu trwania efektów leczenia (siła zalecenia A);
- nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów leczenia (siła zalecenia A);

- schematy leczenia powinny być poddawane regularnej ocenie (co 3-6 miesięcy) i być dostosowywane w razie potrzeby, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zalecenia E).

2.1.7.3 Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologów Klinicznych i Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (AACE i ACE 2020)

Poniżej przedstawiono wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) i *American College of Endocrinology* (ACE) z 2020 r. dotyczące postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2 (AACE/ACE 2020).

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

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

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

Postępowanie w cukrzycy typu 2:

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

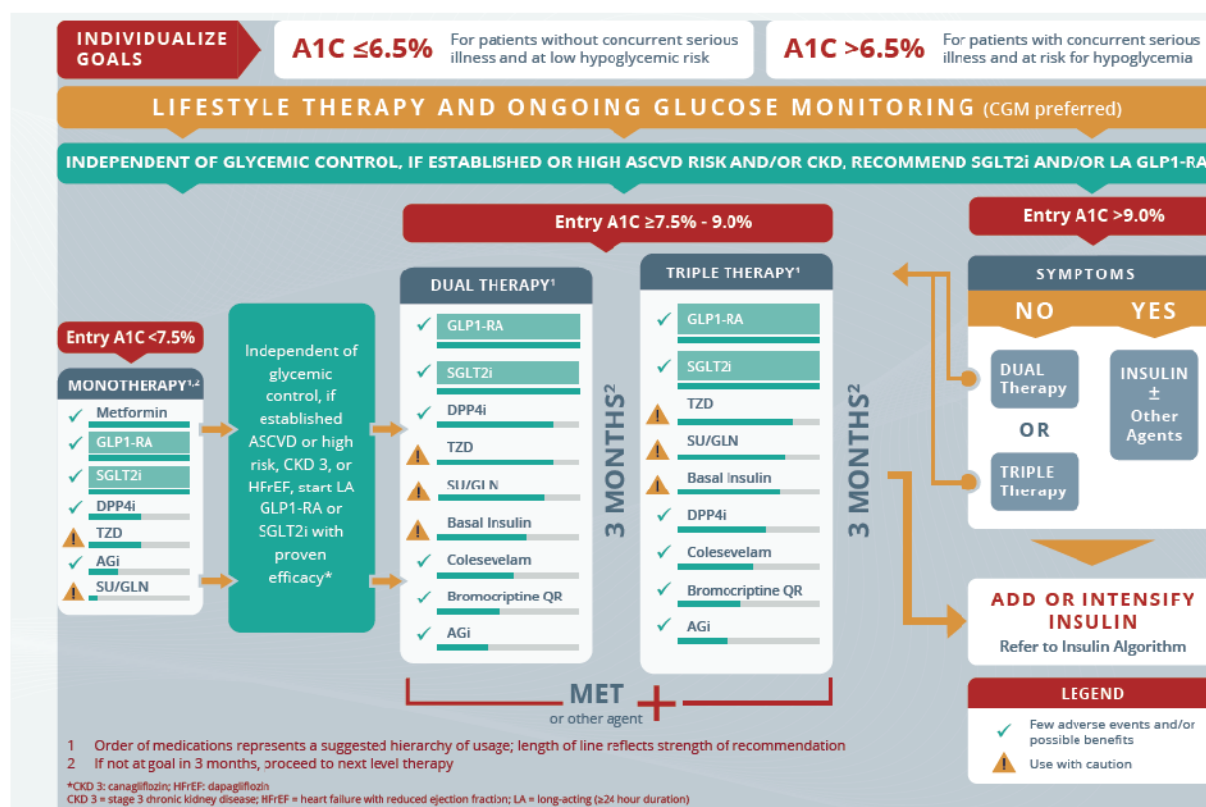
metforminy należy rozważyć podanie dwóch leków z innych klas o uzupełniającym mechanizmie działania.

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

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

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

Rys. 10. Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ADA z 2020 r.



2.1.7.4 Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Badań and Cukrzycą (ESC i EASD 2019)

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

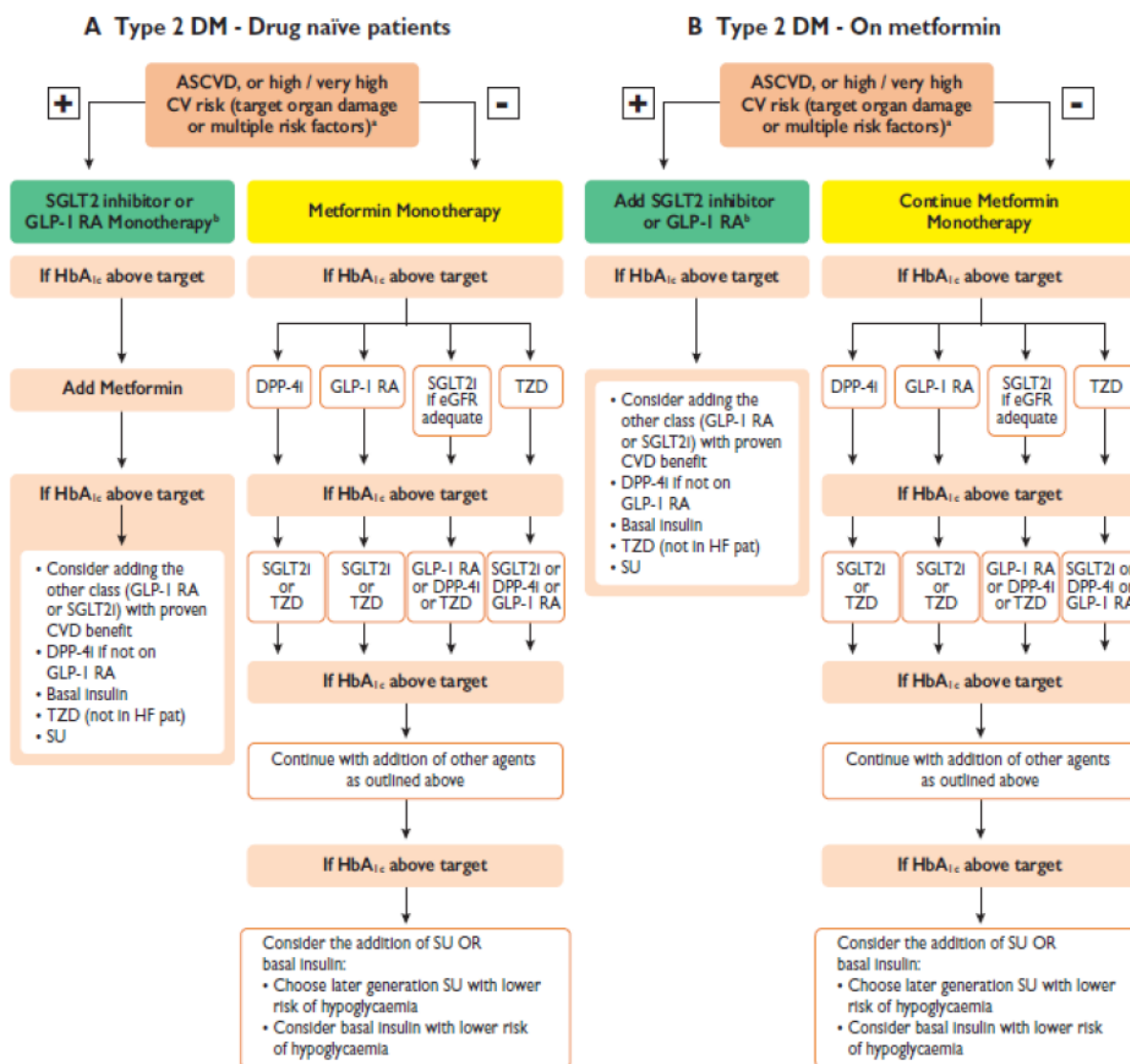
Zalecenia dotyczące leczenia obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą:

- inhibitory SGLT2:
 - empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna zalecane są u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia, lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia I, poziom dowodów A);
 - empagliflozyna zalecana jest u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia (ang. *cardiovascular disease*, CVD) w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B);
- agoniści receptora GLP-1:
 - Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd zalecane są u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia, lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (klasa zalecenia I, poziom dowodów A);
 - Liraglutyd zalecany jest u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobami układu krążenia lub z bardzo wysokim/wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B);
- biguanidy:
 - Metforminę należy rozważyć u pacjentów z nadwagą w cukrzycy typu 2 bez chorób układu krążenia i ze średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C).
- insulina:
 - U chorych z ostrym zespołem wieńcowym ze znaczącą hiperglikemią (>10 mmol / L lub > 180 mg / dL) należy rozważyć kontrolę glikemii opartą na insulinie, a cel dostosować do chorób współistniejących (klasa zalecenia II a, poziom dowodów C);
- tiazolidynodiony:
 - Tiazolidynodiony nie są zalecane u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A);
- inhibitory DPP-4:
 - Saksagliptyna nie jest zalecana u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem niewydolności serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A).

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

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

Rys. 11. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2.



2.1.7.5 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022)

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD) dotyczące farmakoterapii w cukrzycy typu 2 z 2018 r. oraz ich aktualizacje z 2019 i 2022 r. (ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022).

Rekomendacje ogólne

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

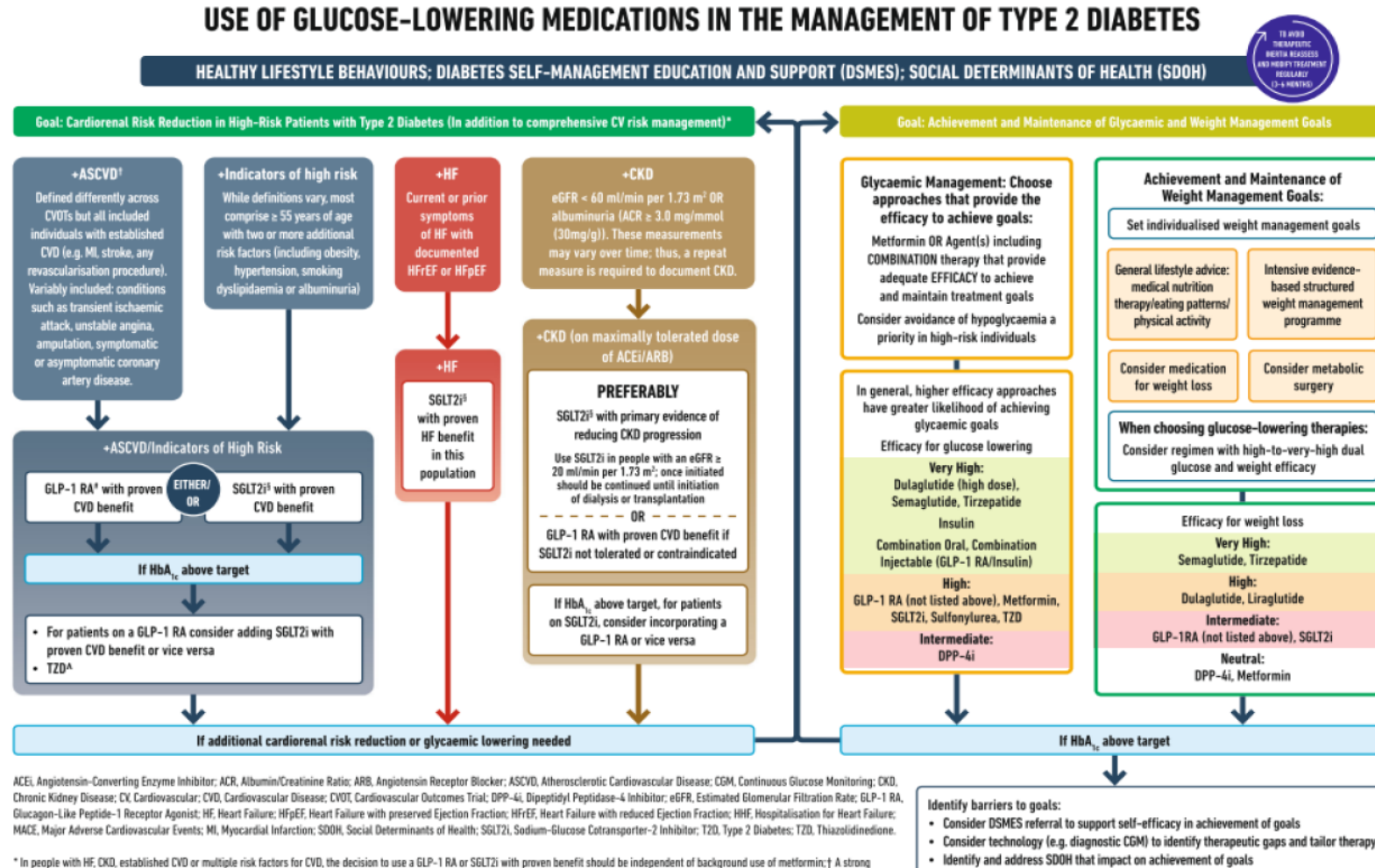
- Zalecane jest stopniowe dodawanie leków zmniejszających stężenie glukozy do terapii początkowej (tj. metformina);
- Wybór leków dodawanych do metforminy zależy od preferencji pacjenta i cech klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub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

Rekomendacje w oparciu o nowe dowody dla wyników sercowo-naczyniowych

- U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (ang. *cardiovascular disease*, CVD), w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE), niewydolności serca (ang. *heart failure*, HF) oraz poprawy funkcji nerek, należy zastosować analogi receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści;
- U chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD), eGFR ≥ 20 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ i UACR $>3,0$ mg/mmol (>30 mg/g) w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, niewydolności serca oraz poprawy funkcji nerek, należy wdrożyć inhibitor SGLT2 o udowodnionej skuteczności.
- U pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF należy zastosować inhibitory SGLT2, ponieważ pozytywnie wpływają na HF i pracę nerek;
- W indywidualnych przypadkach u osób bez rozpoznanej CVD, ale w przypadku występowania licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (m.in. wiek ≥ 55 lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria) w celu redukcji MACE, HF oraz poprawy funkcji nerek, można zastosować analogi receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści (decyzja powinna zostać podjęta niezależnie od kontynuacji terapii metforminą);

- U chorych z cukrzycą typu 2, HF, CKD, CVD lub licznymi czynnikami ryzyka CVD, decyzja o zastosowaniu analogów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT2 o udowodnionej skuteczności, powinna zostać podjęta niezależnie od wyjściowego poziomu HbA_{1c};
- Generalnie, wybór leków, mających na celu poprawę wyników sercowo-naczyniowych i funkcji nerek nie powinien różnić się u osób starszych;
- U młodszych chorych (< 40 lat) z cukrzycą należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej;
- U kobiet w wieku rozrodczym istotne jest poradnictwo w zakresie antykoncepcji w celu uniknięcia ekspozycji płodu na leki o działaniu teratogennym.

Rys. 12. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 wg wytycznych ADA/EASD - aktualizacja z 2022 r.



2.1.7.6 Wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE 2022)

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku zaktualizowane w 2022 r., uzupełnienie o aktualne ścieżki terapeutyczne wg NICE.

Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 wg NICE 2022:

- w przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia leczenie metforminą:
 - jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem, sulfonilomocznikiem lub inhibitorem SGLT2 (u szczegółowo zdefiniowanej grupy chorych);
- pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (próg HbA1c ustalany indywidualnie) rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: **inhibitora DPP-4**, pioglitazonu, sulfonilomocznika lub SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych);
- druga intensyfikacja (tj. terapia potrójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (próg HbA1c ustalany indywidualnie) przy zastosowaniu terapii złożonej z metforminy i innego leku przeciwhiperglykemicznego należy rozważyć:
 - terapię potrójną - dodanie **inhibitora DPP-4**, pioglitazonu, lub sulfonilomocznika bądź inhibitora SGLT2 (tylko u konkretnych chorych);
 - terapię insuliną;
- jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna (metformina i 2 inne leki doustne), nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć zamianę jednego z leków na agonistę GLP-1:
 - u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² i określonymi problemami medycznymi i psychologicznymi związanymi z otyłością;
 - u chorych z BMI < 35 kg/m², dla których insulinoterapia powodowałaby znaczące implikacje w pracy zawodowej lub utrata masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością;
 - kontynuację terapii agonistami GLP-1 należy rozważyć jedynie, jeżeli chory z cukrzycą typu 2 wykazuje korzystną odpowiedź metaboliczną (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] HbA1c i zmniejszenie masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy);
 - u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana, a podwójna terapia 2 lekami doustnymi nie zapewnia kontroli glikemii poniżej ustalonego progu, należy rozważyć zastosowanie insuliny;
 - u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 należy stosować leki z grupy agonistów receptora GLP-1 jedynie w skojarzeniu z insuliną (opieka specjalistyczna, ciągłe wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu);
- insulinoterapia:
 - w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub braku tolerancji);

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

2.1.7.7 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2020)

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

U osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2:

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

Ponowna ocena i monitorowanie choroby

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

Dostosowanie leczenia u osób z cukrzycą typu 2

- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, leczenie powinno obejmować leki z grupy inhibitorów SGLT-2 i analogów receptora GLP-1 z potwierdzonymi korzyściami sercowo-naczyniowymi lub nerkowymi w celu redukcji ryzyka:
 - wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutytu i dulaglutytu, stopień rekomendacji A, poziom 2 dla

- semaglutydu podawanego podskórnie, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny);
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);
 - progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (zmniejszona frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$) należy zastosować inhibitory SGLT-2 w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej, jeśli $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dapagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i kanagliflozyny).
 - U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek i $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² należy zastosować inhibitory SGLT-2 w celu redukcji
 - progresji nefropatii (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla kanagliflozyny; stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i dapagliflozyny);
 - hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);
 - wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla empagliflozyny);

oraz rozważyć analogi receptora GLP-1 w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutytu i semaglutydu).

- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia postępującej choroby lub dostosowania leczenia w celu kontroli glikemii, należy indywidualnie wybrać leki przeciwhiperglykemiczne zgodnie z priorytetami klinicznymi (stopień rekomendacji B, poziom 2).
 - U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w wieku powyżej 60 lat z co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy włączyć leki z grupy analogów GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dulaglutytu; stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutytu; stopień rekomendacji C, poziom 2 dla semaglutydu) oraz z grupy inhibitorów SGLT-2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi jeśli $eGFR > 30$ ml/min/1,73 m² w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny) oraz progresji nefropatii (stopień rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny i dapagliflozyny).
 - Jeśli priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii należy rozważyć włączenie leku inkretynowego (**inhibitora DPP-4** lub agonisty receptora GLP-1), inhibitora SGLT-2, akarbozy i/lub pioglitazonu jako dodatkowych leków w celu

poprawy kontroli glikemii przy niższym ryzyku hipoglikemii w porównaniu do innych leków (stopień rekomendacji A, poziom 1A).

- Jeśli priorytetem jest utrata wagi należy rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1 i/lub inhibitora SGLT-2 jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy większej utracie masy ciała w porównaniu do innych leków stopień rekomendacji A, poziom 1A).

Leczenie insuliną u chorych z cukrzycą typu 2

- W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:
 - należy rozważyć dodanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec) zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
 - należy rozważyć stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, stopień rekomendacji C, poziom 3 u pozostałych chorych) oraz ciężkiej hipoglikemii u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stopień rekomendacji C, poziom 3).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus):
 - należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolusowej (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
 - należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
 - należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- W przypadku dodania insuliny bolusowej do leków przeciwhiperglikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (*regular*) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla insuliny aspart).

Bezpieczeństwo farmakologii u chorych z cukrzycą typu 2

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

2.1.7.8 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2017)

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2017 roku:

Leczenie początkowe

Monoterapia:

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

Terapia skojarzona:

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

Terapia insuliną:

- W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 z objawami ostrej niewydolności serca zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy.
- Rozpoczęcie terapii insuliną zaleca się od zastosowania insuliny bazowej, które może być tymczasowe.

- W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną konieczna jest nauka dostosowywania dawki, samodzielnej kontroli i postępowania podczas wystąpienia hipoglikemii.

Terapia dwulekowa:

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

Terapia trójlekowa:

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

2.1.7.9 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2017)

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

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

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

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

- Docelowy poziom HbA_{1c} 7,0% (53 mmol/mol) u chorych z cukrzycą typu 2 jest zasadny w celu redukcji ryzyka chorób mikrokrążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA_{1c} 6,5% (48 mmol/mol) może być odpowiedni w diagnostyce. Cel powinien być

ustalany indywidualnie w celu zbalansowania korzyści i szkód, w szczególności hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała.

- U chorych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć leczenie metforminą w I linii.
- Pochodne sulfonilomocznika należy rozważyć jako terapię I linii w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania.
- Pochodna sulfonilomocznika powinna być stosowana jako terapia dodana do innego leku doustnego w II linii i może być stosowana jako składnik terapii trójlekowej.
- Stosowanie pioglitazonu należy rozważyć w celu obniżenia poziomu HbA_{1c}, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
- Pioglitazonu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością serca.
- Podczas długotrwałego stosowania pioglitazonu należy uwzględnić zwiększone ryzyko złamań.
- **Inhibitory DPP-4** mogą być stosowane w celu obniżenia poziomu HbA_{1c}, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
- Stosowanie inhibitorów SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodaną do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2.
- Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie inhibitorem SGLT-2 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową (obecnie empagliflozyna i kanagliflozyna).
- Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 należy rozważyć u chorych z BMI ≥ 30 kg/m² (lub równoważny współczynnik pochodzenia etnicznego) w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub lekami doustnymi i insuliną) w leczeniu trzeciej lub czwartej linii, w przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po zastosowaniu tych leków.
- Stosowanie agonisty receptora GLP-1 może stanowić alternatywę dla insuliny u chorych, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy było niewystarczające.
- Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie agonistą receptora GLP-1 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową.
- Doustne leczenie metforminą należy kontynuować po rozpoczęciu leczenia insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii.
- Podczas terapii insuliną i metforminą, zalecane jest podawanie insuliny NPH przed snem.
- Analogi insuliny bazowej należy rozważyć, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii.
- Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA_{1c} nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej.

- Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii.

2.1.7.11 Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych klinicznych dotyczących stosowania sitagliptyny jako inhibitora DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2.

Inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4), tzw. gliptyny, generalnie zwiększają stężenie inkretyn poprzez hamowanie enzymu rozkładającego te hormony. Sitagliptyna była pierwszym lekiem z tej grupy, który w 2006 roku został zatwierdzony przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) jako lek zalecany do stosowania w cukrzycy (Dicker 2011).

Stosowanie inhibitorów DPP-4 jest rekomendowane we wszystkich odnalezionych wytycznych. Inhibitory DPP-4 w monoterapii są zalecane głównie w przypadku przeciwwskazań dotyczących stosowania metforminy (PTD 2022, NICE 2022, IDF 2017). Większość z wytycznych rekomenduje stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii złożonej dwu- lub trójskładnikowej, najczęściej w skojarzeniu z metforminą lub innym lekiem przeciwcukrzycowym w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do metforminy (PTD 2022, AACE/ACE 2020, NICE 2022, ESC/EASD 2019, IDF 2017, ACP 2017, SIGN 2017). Zgodnie z analizą wytycznych, inhibitory DPP-4 znajdują zastosowanie na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, począwszy od monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), poprzez terapię złożoną dwuskładnikową, aż do terapii trójskładnikowej stosowanej na 3. i 4. etapie leczenia cukrzycy typu 2 (PTD 2022, AACE/ACE 2020, NICE 2022). Niektóre wytyczne rekomendują także stosowanie inhibitorów DPP-4 w przypadku niektórych subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2, tj. u chorych z niewydolnością serca (ESC/EASD 2019), u osób z nasiloną otyłością lub wysokim ryzykiem, związanym z występowaniem niedocukrzeń (PTD 2022) oraz u chorych, u których priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii przed włączeniem insuliny lub leku pobudzającego jej wydzielanie (CDA 2020).

Tab. 8. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego inhibitorów DPP-4
PTD 2022	Zalecane stosowanie inhibitorów DPP-4 w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań w stosowaniu metforminy, w szczególności u osób z nasiloną otyłością lub wysokim ryzykiem, związanym z występowaniem niedocukrzeń. Zalecane stosowanie również w 2 etapie, jako terapii skojarzonej dwu- lub trójskładnikowej z metforminą, a także (jako leków doustnych) na 3 i 4 etapie leczenia.
ADA 2022	Inhibitory DPP-4 są wymienione jako leki, które należy rozważyć w terapii antyhiperglikemicznej u dorosłych z cukrzycą typu 2.
AACE/ACE 2020	Zalecane stosowanie inhibitorów DPP-4 jako alternatywnej opcji dla preferowanej metforminy na pierwszym etapie terapii. 2 etap zaleca dołączenie inhibitora DPP-4 do metforminy. 3 etap - terapię trójlekową (m.in. z inhibitorem DPP-4), a w etapie IV możliwe jest zastosowanie wspomnianych terapii dwu- i trójlekowych, w których skład wchodzi inhibitor DPP-4 w najwyższych dawkach.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego inhibitorów DPP-4
NICE 2022	Zalecane jest stosowanie inhibitorów DPP-4 w sytuacji kiedy metformina jest przeciwwskazana. Są one rekomendowane również jako jedne z leków, stosowanych w terapii dwu- i trójlekowej.
ESC/EASD 2019	Zalecane jest stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii dwu- i trójlekowej z metforminą. Rekomendowane stosowanie inhibitorów DPP-4 (sitagliptyny i linagliptyny) u chorych z niewydolnością serca.
ADA i EASD 2019, ADA i EASD 2022	Inhibitory DPP-4 wymienione są jako leki obniżające poziom glukozy, dostępne w USA lub Europie, wspierające leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych.
CDA 2020	Zalecane stosowanie sitagliptyny (inhibitorów DPP-4) w celu optymalizacji leczenia antyhiperglikemicznego. Szczególnie wskazane w politerapii u pacjentów, u których priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii przed włączeniem insuliny lub leku pobudzającego jej wydzielanie.
IDF 2017	Preferowane jest stosowanie sitagliptyny (inhibitorów DPP-4) w sytuacji nietolerancji metforminy. W politerapii należy jednakże uwzględnić, aby zastosowane leki miały różne mechanizmy działania.
ACP 2017	Rekomendacja inhibitorów DPP-4 w połączeniu z metforminą w sytuacji nieskuteczności metforminy w monoterapii.
SIGN 2017	Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.

2.2 Definicja populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce (z uwzględnieniem istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny) oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowane populacje ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

- chorzy, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- chorzy, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- chorzy, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- chorzy, u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnych latach w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przedstawiono szczegółowo w osobnym dokumencie:

[Redacted] Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

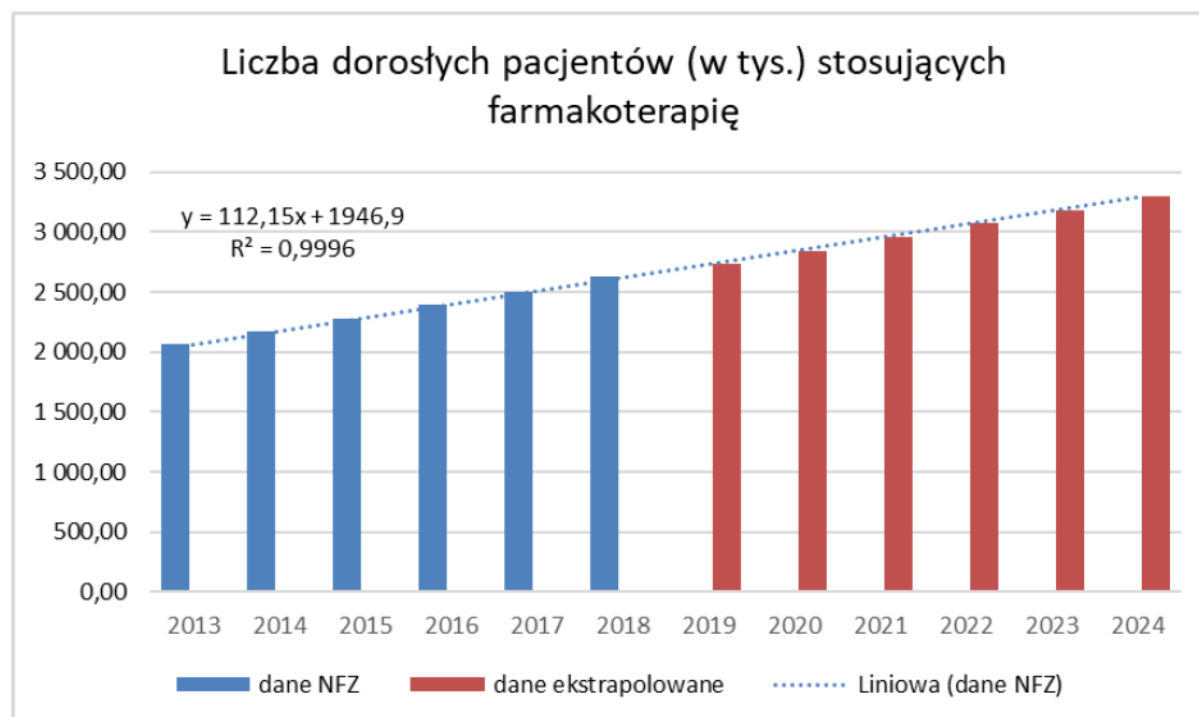
Liczbę dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię oszacowano na **3 180,55 tys. w 2023 roku i 3 292,70 tys. w 2024 roku** (punkt wyjścia do dalszych oszacowań) na podstawie najbardziej wiarygodnych danych na temat cukrzycy przedstawionych w raporcie NFZ (NFZ 2019).

Tab. 9. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię* - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane na lata 2019-2024.

Rok	Liczba pacjentów (tys.)	Źródło
2013	2 061,24	Raport NFZ, tabela 4.3 (NFZ 2019)
2014	2 172,92	
2015	2 280,91	
2016	2 392,84	
2017	2 502,08	
2018	2 626,43	
2019	2 731,95	ekstrapolowane dane NFZ (trend liniowy)
2020	2 844,10	
2021	2 956,25	
2022	3 068,40	
2023	3 180,55	
2024	3 292,70	

*metforminę, pochodne sulfonilomocznika, insulinę, akarbozę i inne.

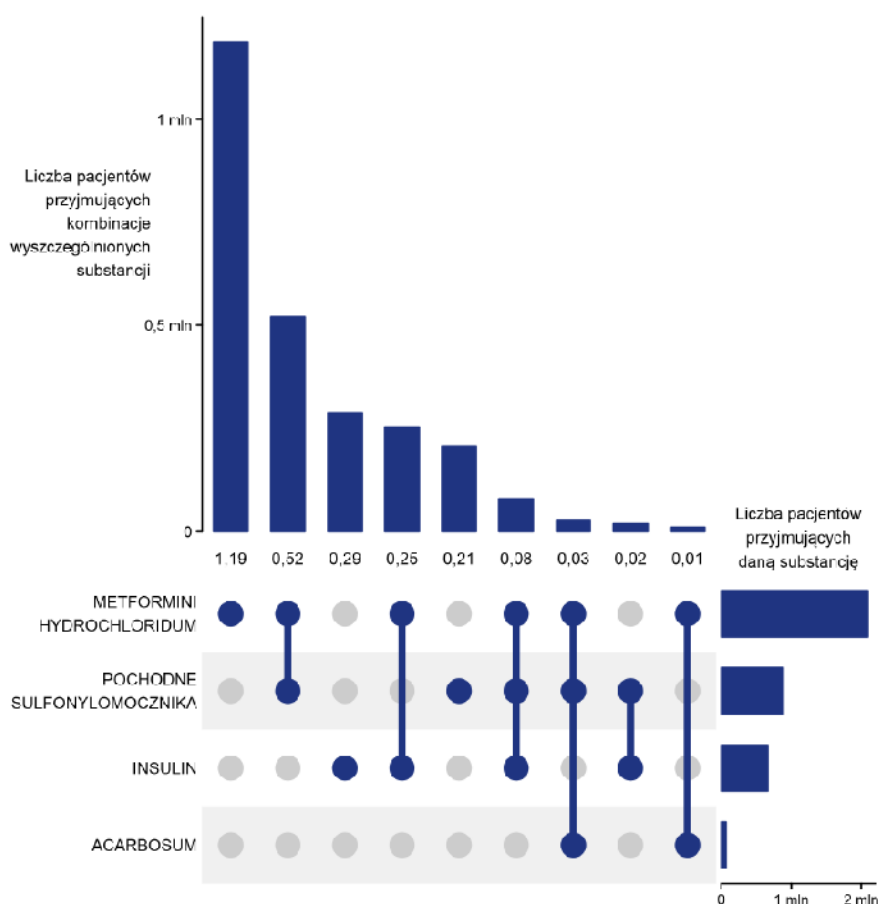
Ryc. 1. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane na lata 2019-2024.



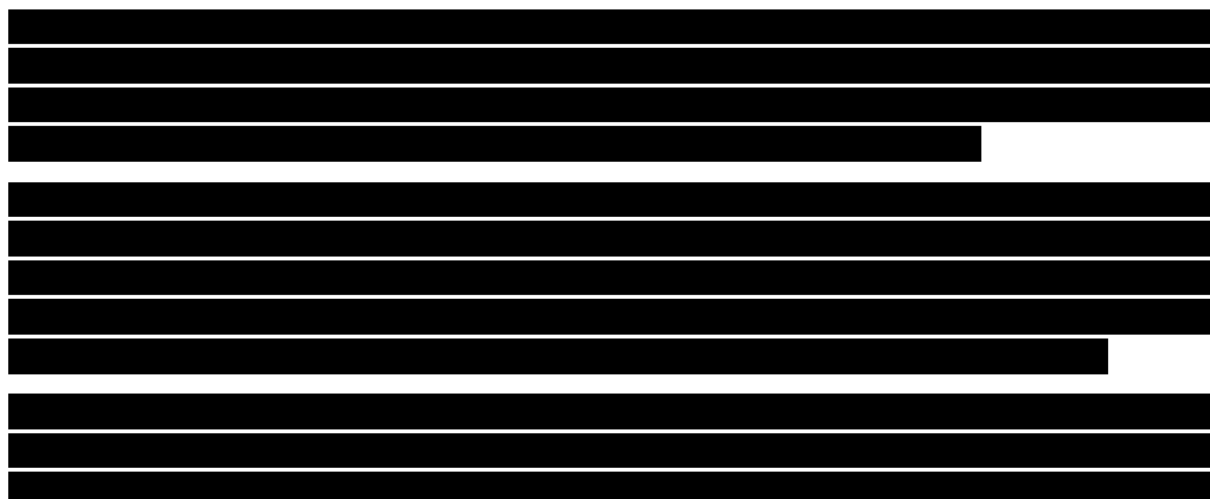
Odsetek chorych leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (1 OAD/OADs) lub insuliną (INS)

Analizowaną populację chorych z cukrzycą typu 2 w kolejnym kroku oszacowań rozbito na subpopulacje chorych w zależności od leczenia, z wykorzystaniem danych z raportu NFZ (NFZ 2019) przedstawionych na powyższym wykresie (patrz Ryc. 2).

Ryc. 2. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów w 2018 r. (NFZ 2019).



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 12. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Grupa	I linia*		II linia (+SUL)		III linia (+MET+SUL)		INS (+INS+/-MET)	
Parametr	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sitagliptyny.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Maysiglu® (ChPL Maysiglu), dostępnej w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Maysiglu, tabletki powlekane Produkt Maysiglu dostępny jest w następujących opakowaniach: <u>25 mg:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 28 tabl., 03838989721459, Rp; <u>50 mg:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 28 tabl., 03838989721466, Rp; <u>100 mg:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 28 tabl., 03838989721473, Rp.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insuliny, kod ATC: A10BH01.
Substancja czynna	Sitagliptyna
Wskazanie rejestracyjne	Produkt leczniczy Maysiglu jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii: w monoterapii: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> • metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; • pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; • agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPARγ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARγ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> • pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

	<ul style="list-style-type: none"> • agonistą receptora PPARγ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii. <p>Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
Wnioskowane wskazanie	Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (patrz powyżej).
Dawkowanie	<p>Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPARγ, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPARγ i jednocześnie stosować produkt leczniczy Maysiglu.</p> <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego Maysiglu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Maysiglu, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.</p> <p>Dawkowanie w szczególnych populacjach zostało przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
Droga podania	Doustna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Sitagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennej uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyt glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów.</p>

	<p>Sitagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sitagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A1c (HbA1c) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sitagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.</p>
--	---

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pierwsze pozwolenie: 28 maja 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maysiglu 25 mg tabletki powlekane: 25869 • Maysiglu 50 mg tabletki powlekane: 25870 • Maysiglu 100 mg tabletki powlekane: 25871
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Maysiglu jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <p>w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. <p>w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; • pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; • agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPARγ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARγ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. <p>w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • pochodną sulfonylomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; • agonistą receptora PPARγ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii. <p>Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (sitagliptyna) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (rdzeń tabletki: celuloza mikrokryształiczna, wapnia wodorofosforan, kroscarmeloza sodowa, sodu stearylofumarany, magnezu stearynian oraz otoczka: *opadry 85f280010 II HP white*: alkohol poliwinylowy, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)).

3.1.3 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób i z grupą kontrolną sitagliptyna była podawana w pojedynczych dawkach wynoszących do 800 mg. W jednym badaniu z zastosowaniem sitagliptyny w dawce wynoszącej 800 mg obserwowano minimalne wydłużenie odstępu QTc, którego nie uznano za istotne klinicznie. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg. W badaniach fazy I z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono żadnych klinicznych działań niepożądanych zależnych od dawki w przypadku podawania sitagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę w okresach do 10 dni i 400 mg na dobę w okresach do 28 dni.

Leczenie

W przypadku przedawkowania uzasadnione jest zastosowanie zwykłych środków wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwacja kliniczna (w tym wykonanie elektrokardiogramu) oraz, jeśli zajdzie potrzeba, leczenie objawowe w warunkach szpitalnych.

Sitagliptynę można w umiarkowanej ilości usunąć za pomocą dializoterapii. W badaniach klinicznych podczas hemodializy trwającej 3 do 4 godzin usunięto około 13,5% podanej

dawk. W określonych stanach klinicznych można rozważyć zastosowanie przedłużonej hemodializy. Nie wiadomo, czy sitagliptynę można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii podczas stosowania produktu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika (4,7-13,8%) i insuliną (9,6%) (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego).

Działania niepożądane podano poniżej (Tab. 15) według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 15. Częstość występowania działań niepożądanych określona w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych sitagliptyny w monoterapii i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Trombocytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne ^{*,a}	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia ^a	często
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy	często
zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiaższowa choroba płuc [*]	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Zaparcia	niezbyt często
wymioty [*]	częstość nieznana
ostre zapalenie trzustki ^{*,a,b}	częstość nieznana
martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez ^{*,a}	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd [*]	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy ^{*,a}	częstość nieznana
wysypka ^{*,a}	częstość nieznana

Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
pokrzywka*, ^a	częstość nieznana
zapalenie naczyń skóry*, ^a	częstość nieznana
złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona*, ^a	częstość nieznana
pemfigoid pęcherzowy*	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów*	częstość nieznana
bóle mięśni*	częstość nieznana
ból pleców*	częstość nieznana
artropatia*	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek*	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek*	częstość nieznana

* Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu; ^a Patrz punkt 4.4. Charakterystyki Produktu Leczniczego; ^b Patrz Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Oprócz przedstawionych powyżej działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego, działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością, co najmniej 5% i u pacjentów leczonych sitagliptyną obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym, które występowały częściej u pacjentów leczonych sitagliptyną (bez osiągnięcia poziomu 5%, ale występujące z częstością o 0,5% większą u pacjentów leczonych sitagliptyną niż w grupie kontrolnej), obejmowały zapalenia kości i stawów oraz ból kończyn.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sitagliptyny w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny stosowanej w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), grypę (często przy stosowaniu z insuliną zarówno z metforminą, jak i bez niej), nudności i wymioty (często przy stosowaniu z metforminą), wzdęcia (często przy stosowaniu z metforminą lub pioglitazonem), zaparcia (często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem oraz w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem i metforminą), senność i biegunkę (niezbyt często przy stosowaniu z metforminą) oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną zarówno z metforminą, jak i bez niej).

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce produkt Maysiglu® nie jest refundowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ 2022). Listę wszystkich leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w Aneksie 7.1.

3.2.1 Warunki refundacji

Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania - Maysiglu®.

Proponowana cena zbytu netto	Maysiglu, tabl. powl., 100 mg, 28 szt.: ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4

Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu - Maysiglu®.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; • w dwulekowej terapii doustnej: <ul style="list-style-type: none"> ○ w skojarzeniu z metforminą, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; ○ w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; • w trzylekowej terapii doustnej: <ul style="list-style-type: none"> ○ w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii; • jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„nie dotyczy”

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Sitagliptyna (Maysiglu®) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ 2022).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Maysiglu® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu® (Maysiglu ChPL).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Zidentyfikowano grupę limitową 258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP4, w której jak wskazuje nazwa, finansowane są inhibitory DPP-4, w tym sitagliptyna (Januvia), sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Janumet) oraz wildagliptyna (Galvus). Są to substancje czynne o podobnym działaniu terapeutycznym posiadające te same lub inne nazwy międzynarodowe. W związku z tym, spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Sitagliptyna jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują wprowadzenie finansowania sitagliptyny w ramach istniejącej grupy limitowej 258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4 w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

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

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady

Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.9

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2022 r., minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2022 roku w wysokości na 3 010 PLN (Rozporządzenie RM 14.09.2021 r.).

Sitagliptyna, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania (30 DDD) dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia (150,50 PLN w 2021 r.) za pracę i wynosi ██████████. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii sitagliptyną spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy refundacyjnej). Przy odpłatności 30% dla pacjenta koszt dla NFZ wyniesie ██████████. Jako podstawę limitu w grupie limitowej przyjęto preparat Galvus (tabl., 50 mg, 28 szt.).

Tab. 18. Kalkulacja cen dla sitagliptyny (Maysiglu®).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN	WLF, PLN	WDS, PLN	WR, PLN
Maysiglu, tabl. powł., 100 mg, 28 szt.	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Sitagliptyna (Maysiglu®) nie była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Oceniany był jednak inny preparat zawierający sitagliptynę.

Wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w leczeniu cukrzycy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia cukrzycy typu 2.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku	Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 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, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Korzystny wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku	Suliqua (insulinum glarginum + lixisenatidum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c $>7\%$	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924, • Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948, <p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c $>7\%$.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępność w Polsce agonistów receptora GLP-1 o udokumentowanych korzyściach klinicznych, • Brak dowodów na wpływ wnioskowanego leku na istotne klinicznie punkty końcowe, • Wzrost wydatków płatnika publicznego, <p>Istotna różnica w poziomie refundacji w stosunku do innych agonistów GLP-1 i flozyn.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 r.</p>	<p>Rybelsus (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rybelsus (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...)</p> <p>Semaglutyd (produkt leczniczy Ozempic, roztwór do wstrzykiwań) jest objęty refundacją i jest finansowany (w węższym niż wnioskowane) wskazaniu w brzmieniu: cukrzyca typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto, w dniu 12 lutego 2021 produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) uzyskał warunkowo pozytywną rekomendację w zakresie jego finansowania (Rekomendacja nr 14/2021) w populacji tożsamej z ocenianą w niniejszym wniosku dla leku Rybelsus (semaglutyd w postaci tabletek). Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c w porównaniu zarówno do placebo, stosowanego z insuliną i metforminą, jak i w porównaniu do inhibitorów SGLT-2. Należy natomiast podkreślić, że nie dla wszystkich punktów końcowych, w tym odnoszących się do osiągnięcia HbA1c < 7% czy redukcji masy ciała, uzyskano istotną statystycznie przewagę wyników względem inhibitorów SGLT-2. Niewątpliwie ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wnioskowania w oparciu o wyniki badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Rybelsus do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT-2. Uwzględniono również oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...). Z kolei wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...). Niemniej należy zauważyć, iż zużycie leku oszacowane na podstawie wskazań i danych o populacji, która może zastosować ten lek, jest wielokrotnie wyższe niż przedstawiają to oszacowania wnioskodawcy (ok. 60 tys. pacjentów przy ewentualnym objęciu refundacją zyskuje uprawnienie do refundacji leku ze względu na przyjęte wskazania, a powyższy wynik przedstawiono dla populacji (...)odpowiednio w I i II roku refundacji). Ze względu na spodziewany</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
		<p>wpływ na budżet płatnika, wielokrotnie wyższy niż zaprognozowano w analizach wnioskodawcy, zasadne jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowity wpływ na budżet płatnika z tytułu refundacji ww. technologii. W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Rybelsus (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 11 października 2021 roku Rekomendacja nr 119/2021 z dnia 15 października 2021 r.</p>	<p>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 ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu zgodnym z poniższym: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, (...) i wydawania w aptece (...) pod warunkiem (...) oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu i widzi konieczność doprecyzowania i ujednoczenia wskazań dla wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej oraz konieczność (...) i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity budżet na refundację ocenianej technologii.</p> <p>Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. produkt leczniczy Trulicity w dawkach 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg jest refundowany w zakresie wskazań „Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.	<p>co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu”. Wniosek dotyczy rozszerzenia obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity o następujące grupy chorych: po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² ; po niepowodzeniu leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥ 30 kg/m² . Wskazanie wnioskowane znosi także warunek leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego w populacji pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² oraz zastępuje warunek poziomu HbA1c $\geq 8\%$ wymogiem niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2. Negatywnie należy się odnieść do brzmienia wnioskowanego wskazania, w którym w porównaniu z obecnie obowiązującym wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Trulicity m.in. zrezygnowano z odniesienia do poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i w jego miejsce zamieszczono nieprecyzyjny zapis o „niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy”. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii takie rozwiązanie może prowadzić do niewłaściwej interpretacji wskazania refundacyjnego, a w efekcie do niestosowania refundacji u części pacjentów spełniających warunki lub włączania pacjentów niezależnie od poziomu HbA1c. Dodatkowo Rada Przejrzystości w swoim stanowisku podkreśliła potrzebę ujednoczenia wskazań refundacyjnych wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej. Jednocześnie pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono jedno badanie kliniczne z randomizacją (RCT) częściowo obejmujące populację zgodną z wnioskowaną - REWIND. Jest to badanie, w którym porównywano stosowanie dulaglutynu w dawce 1,5 mg/tydzień (DUL) względem placebo (PLC). Badanie REWIND wykazało wyższość terapii DUL względem PLC po 5,4 latach obserwacji w zakresie liczby udarów mózgu ogółem, liczby udarów mózgu niezakończonych zgonem, liczby złożonych zdarzeń mikronaczyniowych w nerce, a także dla złożonego punktu końcowego MACE, na który składało się wystąpienie: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
		<p>Rozpatrzono wyniki analizy ekonomicznej, w której stosowanie produktu leczniczego Trulicity w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce leczenia standardowego jest (...)Oszacowany ICUR dla porównania DUL vs PLC (...).</p> <p>Natomiast należy podnieść, że oszacowanie potencjalnej wielkości sprzedanych opakowań nie przystaje do potrzeby zdrowotnej w populacji, która jest wielokrotnie wyższa niż prognozowana w analizach wnioskodawcy. Eksperti kliniczni wskazują, że liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Trulicity po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 20-50 tys. chorych. Oszacowania te są (...)od oszacowań wnioskodawcy.</p> <p>Z tego względu wynik oszacowań wnioskodawcy jest obarczony znaczną niepewnością, a z ewentualną refundacją powinno wiązać się z (...) i wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite koszty refundacji ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Wytyczne kliniczne pozytywnie odnoszą się do stosowania terapii agonistami receptora GLP-1 w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyka wystąpienia takich chorób. W wytycznych refundacyjnych wskazuje się na skuteczność dulaglutynu. W większości obejmują one stosowanie dulaglutynu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, a jedynie IQWiG G-BA 2019 zaleca dulaglutynę także w monoterapii. Rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutynu od zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutynę jest technologią kosztowo-nieefektywną. Ewentualne rozszerzenie obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity byłoby zasadne we wskazaniu o brzmieniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jako leków dostępnych w aptece na receptę. Warunkiem powyższego jest jednak (...) oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr	Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>36/2021 z dnia 29 marca 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 36/2021 z dnia 2 kwietnia 2021 r.</p>	<p>dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.</p>	<p>cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa opartej na badaniach przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym wnioskowanego wskazania w 2018 roku. Ponadto uwzględniono wyniki badań włączonych do przeglądu (Bataineh 2019 oraz SITA-CANA). W pierwszym z badań wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężeniu HbA1c, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężeniu cholesterolu HDL pomiędzy grupami KAN + MET względem GLI + MET po 16 tygodniach leczenia. W drugim z badań (badanie obserwacyjne) pod koniec trwającego 26. tygodni okresu obserwacji zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla punktów końcowych: zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Niemniej wyniki te z uwagi na niższą jakość badania SITA-CANA (jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne) są traktowane z ostrożnością. Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie stosującej GLI+MET oraz z porównywalną częstością względem PLC+MET+SU, InsGLAR+MET+SU oraz SITA+MET+SU. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie KAN w miejsce komparatorów jest (...). Analiza wpływu na budżet wskazuje na (...). Jednak ze względu na założenia dotyczące populacji docelowej, możliwe jest nawet dwukrotne niedoszacowanie populacji, a w konsekwencji niedoszacowanie wpływu na budżet płatnika. Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych leku Invokana w ocenianym wskazaniu (...).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku</p> <p>Rekomendacja nr 16/2021 z dnia 19 lutego 2021 r.</p>	<p>Tresiba (insulinum degludecum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833, • Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864, <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia,

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
	udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$, • cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, • cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). <p>w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z 30% poziomem odpłatności w ramach refundacji aptecznej (...).</p> <p>Aktualnie insulina degludec jest finansowana ze środków publicznych w populacji z cukrzycą typu 1 u dorosłych, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$, cukrzycą typu 2 u pacjentów dorosłych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych o populację pediatryczną, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia.</p> <p>Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania bezpośredniego insuliny degludec (IDec) z insuliną detemir (IDet) w populacji pediatrycznej w wieku od 1 do 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 na podstawie badania BEGIN Young 1.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania BEGIN Young 1, dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg., potwierdzono hipotezę badania i wykazano niemiejszą skuteczność insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w zakresie zmiany hemoglobiny glikowanej HbA1c względem wartości początkowych. Po 52 tyg. obserwacji, zmiany HbA1c względem wartości początkowych były porównywalne w obu grupach, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Po 52 tyg. obserwacji, wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji stężenia glukozy na czczo (FPG) i samodzielnego pomiaru glukozy we krwi (SMPG). Różnice dla 26 tyg. obserwacji dla FPG i SMPG nie osiągnęły istotności statystycznej. Wykazano także, iż w 52 tyg. okresie obserwacji pacjenci stosujący insulinę degludec wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż pacjenci z grupy insuliny detemir.</p> <p>W ramach analizy bezpieczeństwa, po 52 tyg. terapii, w grupie IDeg raportowano istotnie statystycznie mniej niż w grupie IDet epizodów: hiperglikemii z objawami, hiperglikemii z ketozą oraz stwierdzono istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała u pacjentów leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIIT
		<p>Niemniej należy podkreślić, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z insuliną glargine, a także badań pozwalających ocenić skuteczności i bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej (...). Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała (...).</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi niepewności, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne (...).</p>
<p>Rekomendacja nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku</p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...).</p> <p>Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd), jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest finansowany (w węższej niż wnioskowana) populacji chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo, stosowanych razem z insuliną i metforminą, jak i inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Niewątpliwie ograniczeniem jest, że wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z niepewnością, głównie w odniesieniu do braku wyników badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
		<p>to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Ozempic do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT2.</p> <p>Uwzględniono oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...).Z kolei analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...).</p> <p>W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Ozempic (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>
<p>Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku</p>	<p>Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, 	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem (...).</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii m. in. w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdy szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
	<ul style="list-style-type: none"> • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość. 	<p>Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Forxiga w ramach refundacji, w opinii Prezesa zasadne jest (...) co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.</p>
<p>Rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku</p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniu RCT (badanie SUSTAIN 4), porównującym stosowanie semaglutynu (SEM) w dawce 0,5 mg i 1 mg z insuliną glarginę (GLA) w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika. Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie, m.in.: redukcji poziomu HbA1c, redukcji skoków glikemii po posiłku, redukcji masy ciała, redukcji skurczowego ciśnienia krwi, redukcji markerów ryzyka sercowonaczyniowego, redukcji poziomu cholesterolu całkowitego, redukcji poziomu cholesterolu LDL. Analiza bezpieczeństwa wykazała szereg zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim dotyczących układu pokarmowego, które wystąpiły częściej w grupach semaglutynu w porównaniu do insuliny glarginę. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu z insuliną glarginę, semaglutyn rzadziej powodował ciężką lub potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemię.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</p>	<p>Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c \geq 8%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p>	<p>wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$</p>	<p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ stosujących dapagliflozynę.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariantcie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja nr 27/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Wyniki badania potwierdziły, że Ryzodeg (IDegAsp) nie jest gorszy niż komparatory (insuliny Detemir+Aspart w cukrzycy typu 1 oraz w cukrzycy typu 2: insuliny BIAspart, z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) lub insuliny Glargine+Aspart z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych w zakresie redukcji poziomu HbA1c.</p>
<p>Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r.</p>	<p>Invokana (kanagliflozyna), leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 r.</p>	<p>terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny</p>	<p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na czterech badaniach klinicznych: CANTATA-SU, CANTATA-D2, CANTATA-MSU, Russel-Jones 2009. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została uzupełniona o wyniki z badań CANVAS i CANVAS-R. Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs insulina (GLARGINE) + MET+SU (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009) wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA1c, częstości hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji i udziałów w rynku.</p>
<p>Rekomendacja nr 60/2017 z dnia 16 października 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2017 i 101/2017 z dnia 16 października 2017 r.</p>	<p>Vipidia (alogliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane</p>	<p>Prezes Agencji, przeanalizował stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z insuliną NPH stosowanych w terapiach skojarzonych wskazała na brak istotności statystycznej różnic w kontroli glikemii porównania przeprowadzonego techniką Mixed Treatment Comparison (MTC) w zakresie ocenianych punktów końcowych: średniej zmiany poziomu hemoglobiny glikowanej względem wartości wyjściowych i odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja jej poziomu, zdarzeń niepożądanych ogółem i hipoglikemii.</p> <p>Ocena wpływu na budżet wskazuje, że uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka wydatki z perspektywy płatnika publicznego ulegną zmniejszeniu, jednak z perspektywy wspólnej wzrosną. Należy więc rozumieć, że część wydatków płatnika została przerzucona na pacjenta.</p>
<p>Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia</p>	<p>Victoza (liraglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c\geq8% potwierdzonym w dwóch pomiarach</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
11 września 2017 r.	w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ²	
Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Trulicity (Dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ²	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do:</p> <p>wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia);</p> <p>konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylu.</p>
Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.	Jardiance (empagliflozyna), leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p>
Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.	Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 r.</p>	<p>wstrzykiwaczy po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we wskazaniu:</p> <p>- leczenie cukrzycy u dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insuliny), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p> <p>Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1., jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Klinicznie istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.</p>
<p>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia</p>	<p>Abasaglar (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu:</p> <p>- cukrzyca typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
26 września 2016 r.		<p>przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. <i>long acting analogues</i>, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. <i>neutral protamine hagedorn</i>, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii. Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p> <p>Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> <p>w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze® w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ wnioskowanej technologii na pierwszorzędowne punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego. Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p> <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach);</p> <p>w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach)</p>	
<p>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <p>W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²;</p> <p>W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałaby się refundacja wnioskowanej technologii. Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m ² .	
Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.	Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami. Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.</p> <p>Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p>
Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia	Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
15 września 2014 r.		
<p>Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p>	<p>Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m².</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m².</p>
<p>Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr</p>	<p>Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.		Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby zwielokrotnić obciążenie budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzycy typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.
Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r.	Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m ² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach: 1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m ² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat)

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

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
	zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).	
<p>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <p>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI >35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat);</p> <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p>
<p>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <p>metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <p>pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</p> <p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <p>metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p>	<p>Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem Hba1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem Hba1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m².</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:</p> <p>w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</p> <p>w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.	
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2: a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...); b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...); w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.	Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m ² .	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m ² , w ramach odrębnej grupy limitowej.
Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.	Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.	
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. × 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. × 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkł. do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.
Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)	Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta® (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
dnia 8 grudnia 2008 r.		zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 6 września 2022 r.)

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

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla sitagliptyny w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2008	Chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 podczas stosowania diety, ćwiczeń i pochodnej sulfonylomocznika (w przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy) lub sulfonylomocznika w połączeniu z metforminą.	Sitagliptyna została zaakceptowana do stosowania w połączeniu z sulfonylomocznikiem lub w sulfonylomocznikiem i metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2.
SMC 2010	Chorzy z cukrzycą typu 2, u których niemożliwe jest zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika z uwagi na przeciwwskazania lub nietolerancję.	Sitagliptyna została zaakceptowana do ograniczonego stosowania w monoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2.
AWMSG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2007, HAS 2009	Cukrzyca typu 2 z niewystarczającą kontrolowaną glikemią podczas stosowania sulfonylomocznika w sy-	HAS rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych leku sitagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2012, HAS 2012 a	tuacji kiedy metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Cukrzyca typu 2 z niewystarczającą kontrolowaną glikemią podczas stosowania sulfonilomocznika i metforminy.	oraz w terapii potrójnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą.
HAS 2015, HAS 2019	Leczenie chorych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia są niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii, u których zastosowanie metforminy jest przeciwwskazane, bądź jest ona nietolerowana. Leczenie cukrzycy typu 2, u chorych u których zastosowanie odpowiedniej diety i ćwiczeń, a także stałej dawki insuliny (\pm metforminy) jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii. Leczenie chorych z cukrzycą typu 2.	Komisja Przejrzystości nie rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych sitagliptyny, stosowanej w monoterapii. Komisja Przejrzystości rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych sitagliptyny stosowanej w terapii potrójnej z insuliną i metforminą.
HAS 2021	Leczenie chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie diety ćwiczeń, a także terapii podwójnej złożonej z pochodnej sulfonilomocznika i metforminy nie jest wystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii. Leczenie chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie diety i ćwiczeń, a także stałej dawki insuliny nie jest wystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.	Komisja Przejrzystości rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych sitagliptyny stosowanej w terapii potrójnej z insuliną i metforminą. Komisja Przejrzystości rekomenduje umieszczenie sitagliptyny na liście leków refundowanych: w terapii podwójnej z sulfonilomocznikiem, w terapii potrójnej w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem, w terapii potrójnej w połączeniu z insuliną i metforminą. Komisja Przejrzystości nie rekomenduje umieszczenia sitagliptyny na liście leków refundowanych: w monoterapii i w skojarzeniu z insuliną. Rekomendowane jest finansowanie sitagliptyny w terapii podwójnej - w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w terapii potrójnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą oraz w terapii potrójnej w skojarzeniu z insuliną i metforminą. Komisja Przejrzystości wydaje negatywną opinię w sprawie umieszczenia w wykazie leków refundowanych sitagliptyny w monoterapii oraz sitagliptyny stosowanej w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.
ZN 2010	Chorzy z cukrzycą typu 2.	ZN rekomenduje refundację sitagliptyny w monoterapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.
ZN 2008	Chorzy z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej	ZN rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych sitagliptyny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	oraz monoterapii metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika.	
Gemeinsamer Bundesaus-schuss (G-BA)	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG 2016*	Leczenie chorych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia są niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii, u których zastosowanie metforminy jest przeciwwskazane, bądź jest ona nietolerowana.	Nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania monoterapii z zastosowaniem sitagliptyny w odniesieniu do terapii pochodną sulfonylomocznika (glibenklamidem, glimepirydem, gliplizydem).
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2015	Leczenie cukrzycy typu 2.	Rekomendowane jest stosowanie sitagliptyny w połączeniu z sulfonylomocznikiem w leczeniu cukrzycy typu 2, bądź w szczegółowo zdefiniowanych przypadkach.
PBAC 2015 a	Leczenie cukrzycy typu 2.	Sitagliptyna w połączeniu z insuliną, bądź w szczegółowo zdefiniowanych przypadkach - wniosek odrzucony.
PHARMAC 2022	Leczenie cukrzycy typu 2.	Rekomendacja negatywna.
CADTH 2008	Leczenie cukrzycy typu 2.	Komitet nie rekomenduje dołączenia sitagliptyny do listy leków refundowanych.
CADTH 2010	Leczenie cukrzycy typu 2 w terapii dodanej do metforminy i sulfonylomocznika u chorych, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii oraz niemożliwe jest zastosowanie insuliny.	Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków rekomenduje umieszczenie sitagliptyny na liście leków refundowanych.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI 2009 a	Chorzy z cukrzycą typu 2, u których stosowanie odpowiedniej diety i ćwiczeń fizycznych, a także metforminy lub sulfonylomocznika jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii, chorzy u których metformina jest przeciwwskazana, chorzy u których przeciwwskazane jest stosowanie insuliny.	Rekomendowane jest wpisanie sitagliptyny na listę leków refundowanych w sytuacji kiedy podawana jest w skojarzeniu z metforminą i/lub sulfonylomocznikiem, w połączeniu z agonistą PPAR γ , w połączeniu z agonistą PPAR γ i metforminą.
FHI 2013	Leczenie cukrzycy typu 2, u chorych u których zastosowanie odpowiedniej diety i ćwiczeń jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii oraz u których metformina jest niewska-	Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania sitagliptyny w monoterapii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<p>zana.</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2, u chorych u których zastosowanie odpowiedniej diety i ćwiczeń, a także maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2, u chorych u których zastosowanie odpowiedniej diety i ćwiczeń, a także maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika i metforminy jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2, u chorych u których zastosowanie odpowiedniej diety i ćwiczeń, a także insuliny (± metforminy) jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania sitagliptyny w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem.</p> <p>Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania sitagliptyny w terapii potrójnej skojarzonej z sulfonilomocznikiem i metforminą.</p> <p>Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania sitagliptyny w terapii uzupełniającej w stosunku do insuliny (± metforminy).</p>

* przedstawiono jedynie najnowszą opinię, pozostałe opinie są z nią spójne.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się dziewięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy (Obwieszczenie MZ 2022):

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny,
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1,
- 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP4.

Preparat Maysiglu® nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ 2022).

Ze względu na znaczną liczbę refundowanych leków w wymienionych powyżej grupach limitowych, w niniejszej analizie przedstawiono informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w powyższych grupach limitowych (patrz rozdz. 7.1). Wykaz pozostałych technologii medycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy wraz z poziomem finansowania można odnaleźć w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

Od 1 września 2022 r. rozpoczęto refundację inhibitorów DPP-4 (leki oryginalne dla sitagliptyny, leku złożonego sitagliptyna/metformina oraz wildagliptyny) w ramach grupy limitowej 258.0 u chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii - wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 miesiące).

W poniższej tabeli umieszczono zestawienie aktualnie refundowanych grup leków wraz ze wskazaniami objętymi refundacją.

Tab. 21. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
14.1	Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	Cukrzyca (z wyjątkiem niektórych leków, zawierających <i>Insulinum aspartum</i> , które są refundowane tylko w cukrzycy typu 1)	-
14.3	Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin	Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)	-
15.0	Doustne leki przeciw-cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	Cukrzyca*	Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy
16.0	Doustne leki przeciw-cukrzycowe - pochodne sulfonylo-mocznika	Cukrzyca	-
17.0	Doustne leki przeciw-cukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	Cukrzyca	-
85.0	Hormony trzustki - glukagon	Cukrzyca	-
251.0	Doustne leki przeciw-cukrzycowe - flozyny	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-	-

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
		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**	
252.0	Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 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	-
258.0	258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą; cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące).	-

* Niektóre preparaty metforminy wskazane są także w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi oraz w leczeniu zespołu policystycznych jajników; ** dapagliflozyna i empagliflozyna refundowane są również w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, a dapagliflozyna dodatkowo w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące substancje przeciwcukrzycowe (Obwieszczenie MZ 2022):

- inhibitory DPP-4;
- agoniści receptora GLP-1;
- glukagon;
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza);
- inhibitory SGLT-2 (flozyny: empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna);
- insuliny;
- metformina;
- pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (GlucaGen ChPL) glukagon wskazany jest do stosowania w leczeniu ciężkiej hipoglikemii, która może wystąpić u dzieci i dorosłych z cukrzycą, przyjmujących insulinę, z tego względu **nie stanowi komparatora dla analizowanych interwencji**.

Spośród leków z grupy inhibitorów α -glukozydazy w Polsce refundowane są jedynie preparaty zawierające akarbozę. Według danych DGL za styczeń-grudzień 2021r. (Komunikat DGL) ich sprzedaż stanowi ok. 0,81% łącznej kwoty refundacji OAD oraz ok. 2,51% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań. Wyniki badania Witek 2012, dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na cukrzycę w Polsce (program pilotażowy), również sugerują niskie zużycie akarbozy w Polsce. Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie NFZ z listopada 2019 r. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca" (NFZ 2021) w latach 2013-2018 obserwowano spadek (o ok. 16%) liczby pacjentów przyjmujących akarbozę (z 84,5 tys. w 2013 r. do 70,9 tys. w 2018 r.). Dodatkowo, należy zaznaczyć, że aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) nie uwzględniają stosowania akarbozy na żadnym etapie leczenia cukrzycy typu 2. Z uwagi na powyższe fakty, można wnioskować, że w praktyce

akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki przeciwcukrzycowe, w tym sitagliptynę. **Z tego względu akarboza nie została uwzględniona jako komparator dla analizowanych interwencji.**

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje, stosowanie sitagliptyny u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

1. w monoterapii :

a) u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

2. w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

a) metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

b) pochodną sulfonylomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonylomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;

c) agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR), tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

3. w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

a) pochodną sulfonylomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

b) agonistą receptora PPAR γ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

4. jako lek **uzupełniający w stosunku do insuliny** (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny („w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)").

Rozszerzenie polega na:

1. możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
2. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),
3. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych,

4. możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

1. chorzy wcześniej nieleczeni,
2. chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy),
3. chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
4. chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana, bądź źle tolerowana).

W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub agonisty PPAR-g (pioglitazonu).

Etap II (terapia doustna skojarzona) obejmuje (PTD 2022):

- terapię dwulekową - dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR- γ ;
- terapię trójlekową - dołączenie do metforminy dwóch leków z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- γ , które mają różne mechanizmy działania.

Możliwe jest również dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

Agoniści PPAR- γ nie są obecnie finansowani ze środków publicznych w Polsce. Ze względu na brak refundacji, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, **nie zostały one uwzględnione jako komparatory dla analizowanych interwencji.**

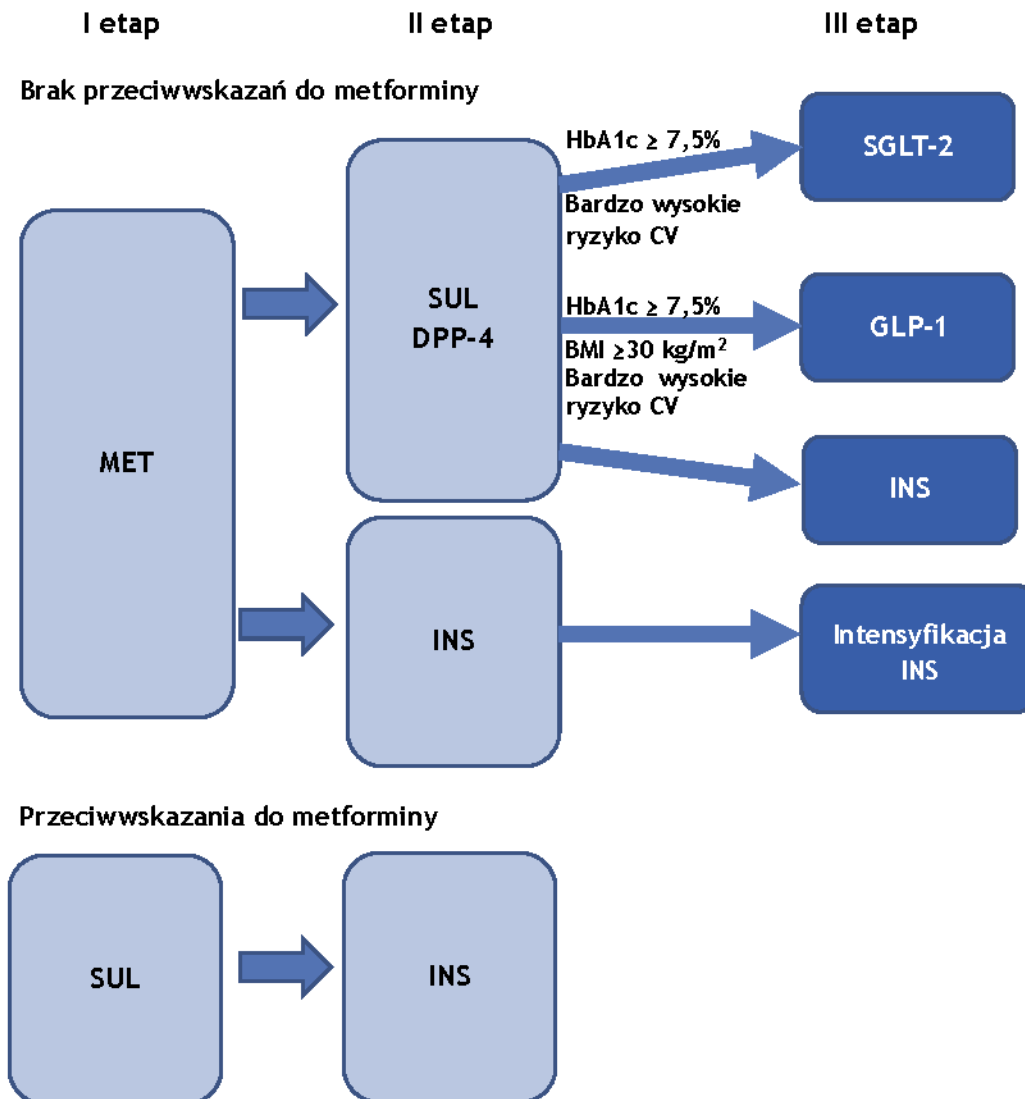
Biorąc pod uwagę wytyczne oraz refundowane wskazania leków dostępnych w Polsce u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii na co najmniej dwóch doustnych lekach przeciwcukrzycowych stosowane mogą być:

- inhibitory DPP-4,
- inhibitory SGLT-2 (flozyny; empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna),
- agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd podawany podskórnie, dulaglutyd),

- insulina.

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

Rys. 13. Kolejne etapy refundowanego leczenia cukrzycy w Polsce.



CV - sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*).

Populacja chorych wcześniej nieleczonych

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) komparator dla sitagliptyny monoterapii w populacji chorych wcześniej nieleczonych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji mogą stanowić:

- inhibitory SGLT-2,
- pochodne sulfonylomocznika
- agoniści receptora GLP-1.

Pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd i glipizyd) są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy, w związku z tym stanowią odpowiedni komparator dla sitagliptyny.

Leki należące do agonistów receptora GLP-1 lub inhibitor SGLT-2 finansowane są ze środków publicznych w Polsce u chorych z cukrzycą typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Wskazanie dla agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 nie pokrywa się z wnioskowanym wskazaniem dla sitagliptyny w monoterapii u chorych wcześniej nieleczonych. W związku z tym, agoniści receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 nie stanowią komparatora dla sitagliptyny w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania leków refundowanym w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2, jako komparator dla sitagliptyny w monoterapii w populacji chorych wcześniej nieleczonych przyjęto pochodną sulfonylomocznika.

Populacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonylomocznika

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) komparator dla sitagliptyny w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika (terapia dwulekowa) powinien stanowić inny dwulekowy schemat leczenia, tj. pochodna sulfonylomocznika w połączeniu z:

- agonistą receptora GLP-1;
- inhibitorem SGLT-2,
- insuliną.

Leki należące do agonistów receptora GLP-1 lub inhibitor SGLT-2 finansowane są ze środków publicznych w Polsce u chorych z cukrzycą typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi). Wskazania dla agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 nie pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem dla sitagliptyny w połączeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika. W związku z tym, agoniści receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 nie stanowią komparatora dla sitagliptyny w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Insulina (i jej analogi) jest lekiem, której zastosowanie jest zasadne dopiero na późniejszych etapach leczenia cukrzycy typu 2. W pierwszej kolejności, podawana jest metformina (o ile nie jest źle tolerowana), a następnie dołączane są leki przeciwcukrzycowe (różne od insuliny) o różnych mechanizmach działania. W większości przypadków dopiero brak skuteczności wcześniej wspomnianych leków, zastosowanych w maksymalnych dawkach

prowadzi do następnego etapu, którym jest wdrożenie insuliny. Insulina stanowi więc odpowiedni komparator dla sitagliptyny w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika, ze względu na brak możliwości dołączenia do pochodnej sulfonylomocznika innych doustnych leków przeciwcukrzycowych.

W leczeniu cukrzycy stosowane są zarówno insuliny bazowe, jak i mieszanki insulin. Należy jednak zaznaczyć, że mieszanki insulin stosowane w kolejnym etapie leczenia, którego zadaniem jest zintensyfikowanie insulinoterapii, w związku z tym nie zostały uwzględnione jako komparator dla sitagliptyny.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania leków refundowanym w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 w populacji chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonylomocznika, jako komparator dla sitagliptyny przyjęto insulinę bazową.

Populacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonylomocznika stosowane mogą być:

- inhibitory SGLT-2;
- agoniści receptora GLP-1;
- insulina.

W takim schemacie leczenia komparator dla terapii trójlekowej, składającej się z sitagliptyny, metforminy i pochodnej sulfonylomocznika powinno stanowić inne trójskładnikowe połączenie.

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym, inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 po nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych są stosowane jedynie w specyficznie zawężonej populacji chorych na cukrzycę typu 2, tj. u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Z tego względu leków należących do tych grup nie uwzględniono jako komparatorów dla sitagliptyny w terapii potrójnej.

Połączenie metforminy z pochodną sulfonylomocznika i insuliną (lub jej analogami) stanowi zalecane przez PTD trójlekowe połączenie, stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. Wszystkie substancje czynne w analizowanej terapii potrójnej (tj. metformina, pochodne sulfonylomocznika i insulina) są refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy, z związku z czym analizowane połączenie może stanowić komparator dla sitagliptyny.

W leczeniu cukrzycy stosowane są zarówno insuliny bazowe, jak i mieszanki insulin. Należy jednak zaznaczyć, że mieszanki insulin stosowane w kolejnym etapie leczenia, którego zadaniem jest zintensyfikowanie insulinoterapii, w związku z tym nie zostały uwzględnione jako komparator dla sitagliptyny.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania leków refundowanym w Polsce, komparator dla sitagliptyny w populacji chorych nieosiągających odpowiedniej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonylomocznika stanowi insulina bazowa.

W grupie insulin bazowych wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, poza insuliną ludzką, wymieniają także analogi długodziałające (LAA, ang. *long acting analogues*), które są refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych nieskutecznie leczonych insuliną NPH. Zgodnie z zaleceniami stanowią one równorzędną opcję dla insuliny NPH, w związku z tym charakterystykę komparatora przedstawiono dla insuliny NPH oraz insuliny długodziałającej (insuliny glargine).

Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną w stałej dawce

W populacji chorych nieskutecznie leczonych insuliną w stałej dawce w połączeniu z metforminą lub bez komparator dla sitagliptyny stanowi intensyfikacja leczenia, tj. insulinoterapia złożona. Insulinoterapia złożona zgodnie z wytycznymi PTD z 2022 r. (PTD 2022) obejmuje:

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

Komparator dla sitagliptyny u chorych leczonych metforminą i insuliną stanowi **intensyfikacja leczenia insuliną**.

Podsumowując, mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonilomocznika,**
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową,**
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową,**
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną.**

W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystyki wybranych komparatorów, tj. pochodnych sulfonilomocznika, insuliny NPH oraz insuliny glargine.

4.2 Charakterystyka komparatorów

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystyki metforminy, pochodnych sulfonilomocznika oraz insuliny, które stanowią komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego.

4.2.1 Pochodne sulfonilomocznika

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, ze środków publicznych finansowane są trzy pochodne sulfonilomocznika: gliklazyd, glimepiryd i glipizyd.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gliklazydu - pochodnej sulfonilomocznika. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie

Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych dla produktu DIAPREL MR w dawce 30 mg (Diaprel MR ChPL) (wg komunikatu DGL za styczeń-grudzień 2021 r. [Komunikat DGL] lek, zawierający pochodną sulfonilomocznika, którego dotyczy najwyższa kwota refundacji).

Tab. 22. Charakterystyka technologii alternatywnej - gliklazydu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	DIAPREL MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg. Produkt Diaprel MR dostępny jest w następujących opakowaniach*: <ul style="list-style-type: none"> • 90 tabl. (3 x 30), 05909990422395, Rp • 60 tabl., 05909990443017, Rp • 90 tabl., 05909990443024, Rp
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: A10BB09 Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy, pochodne mocznika
Substancja czynna	Gliklazyd
Wskazanie	Cukrzyca insulinoniezależna (typ 2) u dorosłych, kiedy leczenie dietetyczne i wysiłek fizyczny oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.
Dawkowanie	<p>Dawka dobową wynosi od 1 tabletki do 4 tabletek na dobę, tj. od 30 do 120 mg przyjmowanych doustnie, jednorazowo, w porze śniadania.</p> <p>Tabletki (tabletkę) należy połykać w całości.</p> <p>W przypadku pominięcia jednej dawki nie należy jej zwiększać w dniu następnym.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu hipoglikemizującym, dawka powinna być dostosowana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta (stężenie glukozy we krwi, HbA1c).</p> <p><u>Dawka początkowa</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg na dobę. Jeśli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana jako leczenie podtrzymujące.</p> <p>Jeśli stężenie glukozy we krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można stopniowo zwiększyć do 60 mg, 90 mg lub 120 mg na dobę. Nie powinno się zwiększać dawki częściej, niż co najmniej po upływie 1 miesiąca, z wyjątkiem pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi nie uległo zmniejszeniu po dwóch tygodniach leczenia. W takich przypadkach, dawkę można zwiększyć pod koniec drugiego tygodnia leczenia. Maksymalna, zalecana dawka dobową to 120 mg.</p> <p><u>Zamiana tabletek produktu zawierającego 80 mg gliklazydu na produkt Diaprel MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu</u></p> <p>1 tabletkę produktu zawierającego 80 mg gliklazydu jest porównywalna z 1 tabletką produktu Diaprel MR. Zmiana może być przeprowadzona pod warunkiem monitorowania parametrów krwi.</p> <p><u>Zamiana innego, doustnego leku przeciwcukrzycowego na produkt Diaprel MR</u></p> <p>Diaprel MR może być stosowany w celu zastąpienia innego, doustnego leku przeciwcukrzycowego. Podczas zamiany na produkt Diaprel MR należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania uprzednio stosowanego leku przeciwcukrzycowego. Zastosowanie okresu przejściowego nie jest konieczne. Należy zastosować dawkę początkową 30 mg i tak ją modyfikować, aby była dostosowana do reakcji stężenia glukozy we krwi danego pacjenta, tak jak to przedstawiono powyżej.</p>

	<p>W razie zmiany z innych hipoglikemizujących pochodnych sulfonilomocznika o przedłużonym okresie półtrwania może być konieczna kilkudniowa przerwa w leczeniu, aby zapobiec wystąpieniu efektu addycyjnego dwóch preparatów, który może powodować hipoglikemię. Schemat dawkowania w takich sytuacjach powinien być taki sam jak na początku stosowania produktu Diaprel MR, tzn. leczenie należy rozpocząć od dawki 30 mg na dobę, a następnie ją zwiększać w zależności od reakcji metabolicznej pacjenta.</p> <p><u>Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwcukrzycowymi</u></p> <p>Diaprel MR może być stosowany z biguanidami, inhibitorami alfa-glukozydazy lub insuliną. U pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi niedostatecznie kontrolowanym z użyciem produktu Diaprel MR leczenie skojarzone z insuliną powinno być wprowadzone pod ścisłą opieką medyczną.</p> <p>Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Gliklazyd jest substancją czynną, doustną, hipoglikemizującą pochodną sulfonilomocznika, o działaniu przeciwcukrzycowym, różni się od innych pochodnych heterocyklicznym pierścieniem z wbudowanym atomem azotu.</p> <p>Gliklazyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi pobudzając wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa. Zwiększone poposiłkowe wydzielanie insuliny i białka C w trzustce utrzymuje się nawet po dwóch latach leczenia.</p> <p>Poza działaniem na metabolizm, gliklazyd wpływa również na naczynia krwionośne.</p>

* Na polskim rynku dostępne są również opakowania produktu Diaprel MR, zawierające gliklazyd w dawce 60 mg.

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny gliklazynu.

Tab. 23. Status rejestracyjny gliklazynu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 października 1999 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2014 r.</p> <p>Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4430.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Cukrzyca insulinozależna (typ 2) u dorosłych, kiedy leczenie dietetyczne i wysiłek fizyczny oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na gliklazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego, inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy;

- cukrzycy typu 1;
- stanu przedśpiączkowego i śpiączki cukrzycowej, ketozy i kwasicy cukrzycowej;
- ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby: w tych przypadkach zaleca się zastosowanie insuliny;
- leczenia mikonazolem (patrz punkt 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego);
- laktacji (patrz punkt 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).

4.2.1.3 Przedawkowanie

Przedawkowanie pochodnych sulfonilomocznika może wywołać hipoglikemię. Nieznaczne objawy hipoglikemii, bez utraty przytomności lub objawów neurologicznych muszą być korygowane poprzez podanie węglowodanów, dostosowanie dawki i (lub) zmianę diety. Pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją aż do momentu, gdy lekarz nie upewni się, że zagrożenie minęło.

Ciężkie objawy hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub innymi zaburzeniami neurologicznymi muszą być leczone w ramach natychmiastowej pomocy medycznej z niezwłoczną hospitalizacją włącznie.

W razie rozpoznania lub podejrzenia śpiączki hipoglikemicznej należy podać pacjentowi w szybkim wlewie dożylnym 50 ml hipertonicznego roztworu glukozy (20-30%). Następnie należy podać we wlewie ciągłym 10% roztwór glukozy wystarczający do utrzymania stężenia glukozy we krwi powyżej 1 g/l. Pacjenci powinni być pod ścisłą obserwacją i w zależności od późniejszego stanu lekarz zadecyduje, czy dalsza obserwacja jest konieczna. Dializa nie jest skuteczna u pacjentów ze względu na silne wiązanie się gliklazydu z białkami osocza.

4.2.1.4 Działania niepożądane

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem gliklazydu donoszono o następujących działaniach niepożądanych.

Najczęstszym działaniem niepożądanym gliklazydu jest hipoglikemia. Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika leczenie produktem Diaprel MR może powodować hipoglikemię, jeśli posiłki są nieregularne, a zwłaszcza, gdy są pomijane. Możliwe objawy hipoglikemii to: ból głowy, silny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, osłabiona koncentracja, zaburzenia świadomości oraz spowolnienie reakcji, depresja, uczucie splątania, zaburzenia widzenia i mowy, afazja, drżenie, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utrata samokontroli, majaczenie, drgawki, płytki oddech, bradykardia, senność i utrata świadomości, co może prowadzić do śpiączki oraz zgonu.

Dodatkowo mogą być obserwowane objawy pobudzenia adrenergicznego, takie jak: pocenie się, wilgotność skóry, niepokój, tachykardia, nadciśnienie, kołatanie serca, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca. Zazwyczaj objawy ustępują po podaniu węglowodanów (cukier). Należy jednak pamiętać, że sztuczne substancje słodzące nie wywołują żadnego efektu. Doświadczenia z innymi pochodnymi sulfonilomocznika pokazują,

że hipoglikemia może wystąpić ponownie nawet, jeśli pomiary początkowo wskazują na skuteczność leczenia.

W przypadku ciężkiej lub długotrwałej hipoglikemii, nawet jeśli jest okresowo kontrolowana poprzez spożycie cukru, niezwłocznie należy rozpocząć leczenie lub nawet może być konieczna hospitalizacja.

Donoszono o zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, takich jak: ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka oraz zaparcia: można ich uniknąć lub można je zminimalizować przyjmując gliklazyd w trakcie śniadania.

Następujące działania niepożądane są rzadziej obserwowane:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe (takie jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka) i wyjątkowo wysypka polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS, ang. *Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: zmiany w obrazie hematologicznym krwi występują rzadko; mogą one obejmować: niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, granulocytopenię. Zmiany te przemijają po zaprzestaniu leczenia.
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, ALAT, fosfatazy zasadowej), zapalenie wątroby (odosobnione przypadki). Należy przerwać leczenie w przypadku pojawienia się żółtaczki cholestatycznej.

Objawy te zazwyczaj przemijają po odstawieniu leku.

- zaburzenia oka: przemijające zaburzenia widzenia mogą pojawiać się szczególnie na początku leczenia na skutek zmian stężeń glukozy we krwi.
- działania niepożądane danej grupy leków: Tak jak po innych pochodnych sulfonilomocznika obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: przypadki erytrocytopenii, agranulocytozy, niedokrwistości hemolitycznej, pancytopenii, alergicznego zapalenia naczyń, hiponatremii, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, a nawet zaburzenia czynności wątroby (np. z zastojem żółci i żółtaczką) oraz zapalenie wątroby, które przemijało po odstawieniu pochodnej sulfonilomocznika lub w odosobnionych przypadkach prowadziło do zagrażającej życiu niewydolności wątroby.

4.2.2 Insulina

W poniższych rozdziałach przedstawiono charakterystyki insuliny glargine (jako insuliny długodziałającej) i insuliny NPH.

4.2.2.1 Insulina glargine

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny glargine. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA dla produktu Toujeo (Toujeo ChPL) (wg komunikatu

DGL za styczeń-grudzień 2021 r. [Komunikat DGL] długodziałający analog insuliny, którego dotyczy najwyższa kwota refundacji).

Tab. 24. Charakterystyka technologii alternatywnej - insulina glargine.

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</p>	<p>Toujeo SoloStar 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Toujeo DoubleStar 300 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Klarowny, bezbarwny roztwór. Produkt Toujeo dostępny jest w następujących opakowaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 wstrzykiwacz 3 ml DoubleStar, 05909991396565, Rp, nr EU: EU/1/00/133/037 • 10 wstrzykiwaczy 3 ml DoubleStar, 05909991412562, Rp, nr EU: EU/1/00/133/041 • 5 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, 05909991215026, Rp, nr EU: EU/1/00/133/035 • 3 wstrzykiwacze 1,5 ml SoloStar, 05909991215019, Rp, nr EU: EU/1/00/133/034 • 1 wstrzykiwacz 1,5 ml SoloStar, 05909991215002, Rp, nr EU: EU/1/00/133/033 • 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, 05909991231538, Rp, nr EU: EU/1/00/133/036 • 9 wstrzykiwaczy 3 ml DoubleStar, 05909991396596, Rp, nr EU: EU/1/00/133/040 • 6 wstrzykiwaczy 3 ml DoubleStar, 05909991396589, Rp, nr EU: EU/1/00/133/039 • 3 wstrzykiwacze 3 ml DoubleStar, 05909991396572, Rp, nr EU: EU/1/00/133/0381
<p>Kod ATC i nazwa grupy</p>	<p>Kod ATC: A10AE04 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające.</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>Insulina glargine</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p><u>Dawkowanie</u> Produkt leczniczy Toujeo jest insuliną bazalną przeznaczoną do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale najlepiej zawsze o tej samej porze. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 1 produkt leczniczy Toujeo musi być stosowany w skojarzeniu z krótko i (lub) szybko działającą insuliną w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłków. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Toujeo można stosować również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu leczniczego jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Toujeo i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego). <u>Elastyczność pory podawania</u></p>

W razie potrzeby istnieje możliwość zmiany czasu podawania produktu leczniczego Toujeo, do 3 godzin przed lub po ustalonej porze podawania produktu leczniczego (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego). W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego zaleca się pomiar stężenia cukru we krwi, a następnie postępowanie według ustalonego schematu dawkowania raz na dobę. Należy poinformować pacjentów, że nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Rozpoczęcie leczenia

Pacjenci z cukrzycą typu 1

Produkt leczniczy Toujeo należy stosować raz na dobę wraz z insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami. Wymagane jest indywidualne ustalenie dawki.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Zalecana początkowa dawka dobową to 0,2 jednostki/kg mc. Następnie wymagane jest indywidualne ustalenie dawki.

Zamiana pomiędzy insuliną glargine 100 jednostek/ml oraz produktem leczniczym Toujeo

Insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne.

- Zamiana z insuliny glargine 100 jednostek/ml na produkt leczniczy Toujeo może być przeprowadzona jednostka za jednostką insuliny, ale w celu osiągnięcia zamierzonego stężenia glukozy w osoczu, może być konieczne podanie większej (o około 10 do 18%) dawki produktu leczniczego Toujeo.
- W przypadku zamiany z produktu leczniczego Toujeo na insulinę glargine 100 jednostek/ml, dawka powinna być zmniejszona (o około 20%), w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zamiany produktu leczniczego oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.

Zamiana z innej insuliny bazalnej na produkt leczniczy Toujeo

Po zamianie schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny o pośrednim czasie działania lub insuliny o długim czasie działania na schemat z użyciem produktu leczniczego Toujeo, może być konieczna zmiana dawki insuliny bazalnej oraz dostosowanie dawki jednocześnie stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego (dawka i czas podawania dodatkowych insulin krótko działających lub szybko działających analogów insuliny albo zmiana dawki innych stosowanych leków przeciwcukrzycowych).

- Zamiana z insuliny bazalnej podawanej raz na dobę na produkt leczniczy Toujeo podawany raz na dobę może być przeprowadzona jednostka za jednostką insuliny, na podstawie dawki poprzednio stosowanej insuliny bazalnej.
- Zamiana z insuliny bazalnej podawanej dwa razy na dobę na produkt leczniczy Toujeo podawany raz na dobę. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Toujeo wynosi 80% całkowitej dawki dobowej insuliny bazalnej, której stosowanie jest przerywane.

U pacjentów otrzymujących wcześniej duże dawki insuliny po zastosowaniu produktu leczniczego Toujeo, ze względu na występowanie przeciwciał insuliny ludzkiej, może nastąpić poprawa reakcji na insulinę.

	<p>Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zamiany produktu leczniczego oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia.</p> <p>W miarę poprawy parametrów metabolicznych i zwiększonej wrażliwości na insulinę może być konieczna dalsza korekta dawkowania. Weryfikacja dawki insuliny może okazać się także niezbędna w przypadku zmiany masy ciała pacjenta, jego trybu życia, zmiany pory stosowania insuliny lub wystąpienia innych okoliczności, które mogą mieć wpływ na częstość występowania hipoglikemii lub hiperglikemii (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p><u>Zamiana produktu leczniczego Toujeo na inną insulinę bazalną</u></p> <p>W okresie zamiany leku oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia zaleca się nadzór lekarski oraz ściśle monitorowanie parametrów metabolicznych. W przypadku zamiany produktu leczniczego Toujeo na inny produkt leczniczy, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi tego produktu.</p> <p>Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
Droga podania	<p>Produkt leczniczy Toujeo podaje się tylko podskórnie.</p> <p>Produkt leczniczy Toujeo należy podawać podskórnie przez wstrzyknięcie w powłoki brzuszne, okolice mięśnia naramiennego lub udo.</p> <p>Kolejne miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu leczniczego w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Produktu leczniczego Toujeo nie wolno podawać dożylnie, gdyż przedłużone działanie produktu zależy od podania go do tkanki podskórnej. Dożylne wstrzyknięcie zazwyczaj stosowanej dawki podawanej podskórnie może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii.</p> <p>Produktu leczniczego Toujeo nie wolno podawać w pompach insulinowych.</p> <p>Produkt leczniczy Toujeo jest dostępny w dwóch wstrzykiwaczach. Okienko dawki wskazuje liczbę jednostek insuliny gotowych do wstrzyknięcia. Wstrzykiwacze Toujeo SoloStar i Toujeo DoubleStar zostały specjalnie zaprojektowane dla produktu leczniczego Toujeo, dlatego nie jest wymagane ponowne przeliczanie dawki dla każdego wstrzykiwacza.</p> <p>Przed użyciem wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar należy uważnie zapoznać się z instrukcją użycia wstrzykiwacza zawartą w ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Za pomocą wstrzykiwacza Toujeo SoloStar można wstrzyknąć jednorazowo dawkę insuliny od 1 do 80 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.</p> <p>Za pomocą wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar można wstrzyknąć jednorazowo dawkę insuliny od 2 do 160 jednostek z dokładnością do 2 jednostek.</p> <p>W przypadku zmiany wstrzykiwacza Toujeo SoloStar na wstrzykiwacz Toujeo DoubleStar, jeśli poprzednia dawka pacjenta była liczbą nieparzystą (na przykład 23 jednostki), wówczas dawkę należy zwiększyć lub zmniejszyć o jedną jednostkę (w tym przypadku 24 lub 22 jednostki).</p> <p>Wstrzykiwacz Toujeo DoubleStar jest zalecany dla pacjentów potrzebujących co najmniej 20 jednostek na dobę (patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p>

	<p>Produktu leczniczego Toujeo nie wolno pobierać z wkładu wstrzykiwacza Toujeo SoloStar lub wstrzykiwacza Toujeo DoubleStar przy użyciu strzykawki, ponieważ może to spowodować ciężkie przedawkowanie (patrz punkty 4.4, 4.9 i 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Należy założyć nową sterylną igłę przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia. Ponowne użycie igły powoduje zwiększenie ryzyka jej zatkania, co może skutkować podaniem za małej dawki lub przedawkowaniem (patrz punkt 4.4 i 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>Aby zapobiegać ewentualnemu przenoszeniu chorób, wstrzykiwacz do insuliny musi być używany tylko przez jednego pacjenta, nawet jeśli igła jest wymieniana (patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila syntezę białek.</p>

4.2.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny insuliny glargine.

Tab. 25. Status rejestracyjny insuliny glargine.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2000.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/00/133/033-041.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.
Status leku sierociego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

4.2.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: cynku chlorek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH) czy wodę do wstrzykiwań.

4.2.2.1.3 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu.

Postępowanie w przedawkowaniu

Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zająć konieczność zmiany dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej.

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnym glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być monitorowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może powrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej.

4.2.2.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Następujące działania niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego Toujeo (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego) oraz w czasie obserwacji klinicznych podczas stosowania insuliny glargine 100 jednostek/ml.

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10000$; nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 26. Zestawienie działań niepożądanych, opisanych w badaniach klinicznych, według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia					
Zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia retinopatia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohipertrofia	lipo-atrofia			amyloidoza skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne					bóle mięśniowe	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia.

U wielu pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakcjom na insulinę (w tym na insulinę glargine) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć np.: uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, niedociśnienie oraz wstrząs i mogą stanowić one zagrożenie dla życia. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Toujeo u dorosłych pacjentów, częstość występowania reakcji nadwrażliwości była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo (5,3%) i u pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml (4,5%).

Zaburzenia oka

Znaczne zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane zmianami turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki.

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej. Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nieleczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić lipodystrofia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Regularne zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość odczynów w miejscu wstrzyknięcia insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Toujeo u dorosłych pacjentów, częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była podobna u pacjentów leczonych produktem leczniczym Toujeo (2,5%) i u pacjentów leczonych insuliną glargine 100 jednostek/ml (2,8%).

Insulina może rzadko powodować obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

4.2.2.2 Insulina ludzka izofanowa (NPH)

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny ludzkiej izofanowej (NPH) jako przykładu insuliny bazowej. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (CHPL), dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych dla produktu Insulatard Penfill 100 (Insulatard Penfill ChPL) (wg komunikatu DGL za styczeń-grudzień 2021 r. [Komunikat DGL] najczęściej sprzedawany preparat spośród insulin bazowych).

Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej - insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Insulatard Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Mętna, biała i wodnista zawiesina. 1 fiolka zawiera 3 ml co odpowiada 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (otrzymywanej w <i>Saccharomyces cerevisiae</i> w wyniku rekombinacji DNA) izofanowej (NPH) (co odpowiada 3,5 mg). Produkt Insulatard Penfill dostępny jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 1 wkład 3ml, Rp, nr EU: EU/1/2/233/005; • 5 wkładów 3 ml, 05909990348923, Rp, nr EU: EU/1/02/233/006; • 10 wkładów 3 ml, 05909990971947, Rp, nr EU: EU/1/02/233/007.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: A10AC01. Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka).
Substancja czynna	Insulina ludzka, izofanowa (NPH)
Wskazanie	Produkt Insulatard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.
Dawkowanie	Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych. Dawkowanie produktu Insulatard ustalane jest indywidualnie i określane zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknięć w ciągu dnia. Insulatard może być stosowany w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako podstawowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi. Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących. Dawkowanie w innych wskazaniach i szczególnych grupach pacjentów zostało przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Droga podania	Produkt Insulatard jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, okolicę pośladka lub okolicę ramienia. Nigdy nie podawać zawiesin insuliny dożylnie. Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny. W celu

	<p>zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie insuliny w udo powoduje wolniejsze i mniej zmienne wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięcia w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.</p> <p>Nie stosować zawieszin insuliny w pompach insulinowych.</p> <p><u>Podawanie za pomocą systemu podawania insuliny</u></p> <p>Insulatard Penfill przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. Insulatard Penfill przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki, należy korzystać z fiolki.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.</p> <p>Insulatard jest insuliną długo działającą. Początek działania występuje w ciągu 1½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4. a 12. godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin.</p>

4.2.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

Tab. 28. Status rejestracyjny insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2002</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/233/005 - 007.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Insulatard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.</p>
Status leku sierocego	<p>Nie.</p>
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.</p>

4.2.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, wodorofosforan sodu dwuwodny, wodorotlenek sodu (do dostosowania pH), kwas solny (do dostosowania pH), siarczan protaminy lub wodę do wstrzykiwań.

4.2.2.2.3 Przedawkowanie

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez wyszkolony personel medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu.

Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

4.2.2.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i stopnia kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 29. Zestawienie działań niepożądanych wraz z częstością ich występowania dla produktu Insulatard Penfill.

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często - pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko - reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko - reakcje anafilaktyczne*

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko - neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko - zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często - retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często - lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często - reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często - obrzęk

* Patrz opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje anafilaktyczne

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i stopnia kontroli glikemii.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko takich reakcji.

4.2.3 Metformina

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metforminy. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych dla produktu Glucophage XR (Glucophage XR ChPL) w dawce 1000 mg (wg komunikatu DGL za styczeń-grudzień 2021 r. [Komunikat DGL] lek, zawierający metforminę, którego dotyczy najwyższa kwota refundacji).

Tab. 30. Charakterystyka technologii alternatywnej - metformina.

Nazwa handlowa,	Glucophage XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg Produkt Glucophage XR jest dostępny w następujących opakowaniach*:
------------------------	--

postać i dawka - opakowanie - kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • 30 tabl., 05909990864454, Rp • 60 tabl., 05909990864461, Rp
Kod ATC i nazwa grupy	<p>Kod ATC: A10BA02</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki hipoglikemizujące. Pochodne biguanidu.</p>
Substancja czynna	Metformina.
Wskazanie	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą.</p> <p>Glucophage XR można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.</p> <p>U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą, stosowaną jako lek pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety, wykazano zmniejszenie ilości powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>W zapobieganiu cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.</p> <p>Zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>, PCOS).</p>
Dawkowanie	<p><u>Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)</u></p> <p>W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucophage XR 1000 mg należy przyjmować raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Maksymalna zalecana dawka wynosi 2 tabletki na dobę. • Glucophage XR 1000 mg jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów aktualnie leczonych metforminy chlorowodorkiem w dawce 1000 mg lub 2000 mg. W razie zamiany produktów dobową dawkę Glucophage XR powinna być równoważna z aktualnie stosowaną dawką metforminy chlorowodorku. • U pacjentów leczonych metforminą w dawce powyżej 2000 mg na dobę, w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu nie zaleca się zamiany na Glucophage XR. • U pacjentów rozpoczynających leczenie metforminy chlorowodorkiem zazwyczaj dawka początkowa produktu Glucophage XR wynosi 500 mg lub 750 mg raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. <p>Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli podawanie metforminy chlorowodorku o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg raz na dobę nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, można zamienić produkt na standardowy metforminy chlorowodorek o natychmiastowym uwalnianiu, w maksymalnej dawce 3000 mg na dobę. • W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na Glucophage XR, należy odstawić poprzednio stosowany produkt leczniczy i zastosować produkt Glucophage XR 500 mg, po czym odpowiednio dostosować dawkę i zastosować produkt Glucophage XR 1000 mg w sposób opisany powyżej. <p>W skojarzeniu z insuliną</p> <p>Metformina i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Zwykle dawka początkowa produktu</p>

	<p>Glucophage XR to 1 tabletkę 500 mg stosowana raz na dobę podczas wieczornego posiłku, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Po ustaleniu dawki można rozważyć zastosowanie Glucophage XR 1000 mg.</p> <p>Dawkowanie w innych wskazaniach i szczególnych grupach pacjentów zostało przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
Droga podania	Podanie doustne. Dokładny sposób podawania opisano powyżej.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy w osoczu na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.</p> <p>Metformina wykazuje działanie przeciwcukrzycowe w następujących trzech mechanizmach działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy, • zwiększając wrażliwość na insulinę w mięśniach, poprzez poprawę obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia, • opóźniając absorpcję glukozy w jelicie. <p>Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu wpływając na syntezę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. <i>glucose transporters</i>, GLUTs).</p>

* Na polskim rynku dostępne są również opakowania produktu Glucophage XR, zawierające metforminę w dawce 750 mg oraz 500 mg.

4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny metforminy.

Tab. 31. Status rejestracyjny metforminy.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Pierwsze pozwolenie: 18 kwietnia 2011 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 4 lutego 2013 r.</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18106</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą.</p> <p>Glucophage XR można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.</p> <p>U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminą, stosowaną jako lek pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety, wykazano zmniejszenie ilości powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego).</p> <p>W zapobieganiu cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.</p> <p>Zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i> - PCOS).</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

4.2.3.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy;
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min);
- Ostre stany chorobowe wiążące się z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, takie jak odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs;
- Choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek (szczególnie choroby o ostrym przebiegu lub zaostrzenie chorób przewlekłych), takie jak niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs;
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.

4.2.3.3 Przedawkowanie

Nie obserwowano hipoglikemii po zastosowaniu metforminy chlorowodoru w dawkach do 85 g, jednak w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

4.2.3.4 Działania niepożądane

Dane z badań klinicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Glucophage XR są podobne pod względem rodzaju i ciężkości do obserwowanych u pacjentów leczonych produktem Glucophage w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Na początku leczenia najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, które w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobiegania ich wystąpieniu zaleca się stopniowe zwiększanie dawki.

W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10000$.

W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko

- Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego).
- Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. U pacjenta z niedokrwistością megaloblastyczną należy rozważyć taką etiologię.

Zaburzenia układu nerwowego

Często

- Zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często

- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w czasie posiłku lub po posiłku. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu w przewodzie pokarmowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko

- Pojedyncze zgłoszenia dotyczyły nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujących po odstawieniu metforminy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko

- Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe:

Ocena skuteczności klinicznej:

- kontrola glikemii
 - zmiana HbA1c;
 - odsetek chorych z HbA1c <7%;
 - zmiana FPG;
- zmiana masy ciała;
- gospodarka lipidowa.

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zgony;
- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych;
- hipoglikemia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- nowotwory.

Podstawowym celem w leczeniu cukrzycy jest obniżanie stężenia glukozy do wartości zbliżonych wartościom prawidłowym. W sytuacji, kiedy odpowiednia kontrola glikemii jest

niemożliwa intensyfikuje się zastosowane leczenie. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy. Poziom HbA_{1c} ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022). Wartość HbA_{1c} jest zatem wskaźnikiem skuteczności terapii i umożliwia podjęcie decyzji klinicznej dotyczącej kontynuacji bądź też zmiany terapii przeciwcukrzycowej u pacjenta.

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

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Randomizowane badanie kliniczne *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), obejmujące chorych z cukrzycą typu 2, wykazało, że terapia intensywna, mająca na celu uzyskanie niższych docelowych wartości glikemii (HbA_{1c}), związana była ze zmniejszeniem ryzyka późnych powikłań cukrzycy w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. W przypadku terapii intensywnej wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko powikłań mikronaczyniowych niż u chorych leczonych konwencjonalnie, skorelowane z niższym poziomem hemoglobiny glikowanej (Group. Lancet., 1998). W ramach analizy post hoc badania wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16% (Stratton 2000).

Chorym z cukrzycą typu 2 bardzo często towarzyszy otyłość. Jest ona czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglanowej oraz zwiększa ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych (Filipek 2009; Korzeniowska 2009). Przyrostowi masy ciała sprzyja terapia insuliną, konieczna po pewnym czasie u większości pacjentów. Dążenie do normalizacji masy ciała jest podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. Najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe (tj. pochodne sulfonylomocznika albo insulina) sprzyjają wzrostowi masy ciała, utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii. Metaboliczne powikłania otyłości, wiążą się z istotnym ryzykiem rozwoju miażdżycy, choroby wieńcowej i zawału serca. Z tego względu przy wyborze terapii może być istotny wpływ leczenia na masę ciała (Sieradzki 2006). Najnowsze wytyczne ADA i ADA/EASD z 2022 r. (ADA 2022, ADA i EASD 2022) przy wyborze terapii uwzględniają m.in. wpływ na masę ciała. Należy więc uznać, że zmiana masy ciała jest istotnym czynnikiem oceny leczenia w cukrzycy typu 2.

W ostatnich latach w badaniach dot. cukrzycy nasila się trend uwzględniania nie tylko „twardych” punktów końcowych (mierzonych m.in. poziomem HbA_{1c}), ale również innych, ważnych z perspektywy pacjenta, punktów związanych z samopoczuciem i bezpieczeństwem (Filipek 2009). Zgodnie z wytycznymi NICE 2022 do monitorowania choroby powinna zaliczać

się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta (NICE 2022).

Rola indywidualizacji terapii podkreślana jest m.in. w polskich wytycznych PTD 2022. Istotną rolę odgrywa również stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualnych konsekwencji (PTD 2022, Witek 2012).

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny (Maysiglu®) u chorych z niewystracząco kontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo stosowania diety i ćwiczeń fizycznych oraz:

- w przypadku kiedy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii;
- dwulekowej terapii złożonej z sulfonilomocznika i metforminy;
- insuliny w stałej dawce (z metforminą lub bez).

Wnioskowane wskazanie dla sitagliptyny jest spójne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla preparatu Maysiglu® zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Maysiglu ChPL).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Maysiglu ChPL) sitagliptyna wskazana jest również w dwuskładnikowej lub trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynedionem; TZD) odpowiednio w monoterapii i w połączeniu z metforminą, jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z produktem/produktami leczniczymi nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Mając na uwadze brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi¹ (chorzy leczeni pioglitazonem należącym do pochodnych tiazolidynodionu stanowią ok. █████ chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem; sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. █████ sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie) zdecydowano o nie uwzględnianiu tego wskazania w raporcie.

Sitagliptyna (Maysiglu®) należy do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Jest to lek podawany doustnie w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków jako produkt leczniczy wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii. Warto podkreślić, że **stosowanie sitagliptyny (jako inhibitora DPP-4) jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w porównaniu do konwencjonalnych leków przeciwcukrzycowych** - szczególnie w porównaniu do powszechnie stosowanych pochodnych sulfonilomocznika (Krobot 2012, Sakamoto 2013). Dodatkowo, **sitagliptyna jako lek dostępny na rynku od lat, charakteryzuje się doskonale poznany profilem bezpieczeństwa** potwierdzonym w licznych badaniach.

¹ Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL).

Zgodnie z analizą wytycznych, **inhibitory DPP-4 znajdują zastosowanie na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2**, począwszy od monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), poprzez terapię złożoną dwuskładnikową, aż do terapii trójskładnikowej stosowanej na 3. i 4. etapie leczenia cukrzycy typu 2 (PTD 2022, AACE/ACE 2020, NICE 2022). Aktualnie w Polsce sitagliptyna refundowana jest jedynie w terapii skojarzonej z metforminą (Obwieszczenie MZ). Ogranicza to znacząco możliwości jej zastosowania zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wprowadzenie finansowania sitagliptyny, refundowanej już w wielu krajach na świecie, pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej. Po jej wprowadzeniu do refundacji w Polsce **spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej** (patrz: *Analiza kliniczna*), która pozwoli **wydłużyć czas trwania znacznie wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii**, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2.

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

Tab. 32. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz: <ul style="list-style-type: none"> • u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; • pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; • metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika; • insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy).
Interwencja (I)	sitagliptyna (Maysiglu®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych wcześniej nieleczonych: pochodna sulfonilomocznika, • u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: insulina bazowa, • u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: insulina bazowa, • u chorych leczonych insuliną: intensyfikacja leczenia insuliną.
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana HbA1c; ○ odsetek chorych z HbA1c <7%; ○ zmiana FPG; • zmiana masy ciała; • gospodarka lipidowa. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zgony; • przerwanie leczenia z powodu wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych; • hipoglikemia; • poszczególne zdarzenia niepożądane; • nowotwory.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 33. Leki stosowane w cukrzycy, stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych 14.1, 14.3, 15.0, 16.0, 17.0, 85.0, 251.0, 252.0, 258.0 (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Grupa limitowa: 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich									
Insulinum humanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00
Grupa limitowa: 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny									
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	91,78
Grupa limitowa: 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,31	23,43	29,44	29,44	ryczałt	6,40
Grupa limitowa: 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika									
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,40
Grupa limitowa: 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza									
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	13,28	13,94	18,23	18,23	30%	5,47
Grupa limitowa 85.0									
Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909990693313	51,79	54,38	64,32	64,32	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny									
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44
Grupa limitowa: 252.0 Leki przeciwcukrzycowe - agonści GLP-1									



Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0.5 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389918	320,76	336,80	357,72	357,72	30%	107,32
Grupa limitowa: 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4									
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	07613421058876	59,97	62,97	73,77	73,77	30%	22,13

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej (Medycyna Praktyczna 2020).....	15
Rys. 2. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (NFZ 2019). .	19
Rys. 3. Porównanie liczby nowych przypadków i zgonów.	20
Rys. 4. Średni wiek w chwili diagnozy w porównaniu do średniej wieku w Polsce (basiw.mz.gov.pl)	21
Rys. 5. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca).	22
Rys. 6. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów w 2018 r. (NFZ 2019).	23
Rys. 7. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022).	30
Rys. 8. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą (PTD 2022).	31
Rys. 9. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii (PTD 2022).	31
Rys. 10. Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 wg wytycznych AACE/ADA z 2020 r.	34
Rys. 11. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2.	37
Rys. 12. Terapia przeciwhiperlikemiczna w cukrzycy typu 2 wg wytycznych ADA/EASD - aktualizacja z 2022 r.	40
Rys. 13. Kolejne etapy refundowanego leczenia cukrzycy w Polsce.	103

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	8
Tab. 2. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) (NFZ 2019).	18
Tab. 3. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018 (NFZ 2019).	20
Tab. 4. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025 (NFZ 2019).	21
Tab. 5. Świadczenia udzielone osobom dorosłym z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) w latach 2013-2018 w Polsce (NFZ 2019).	24
Tab. 6. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy w latach 2013-2018 w populacji osób dorosłych w Polsce (NFZ 2019).	25
Tab. 7. Obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. – DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób).	26
Tab. 8. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2.	49
Tab. 9. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię* - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane na lata 2019-2024.	51
	53
	53
Tab. 12. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.	55
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	56
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	58
Tab. 15. Częstość występowania działań niepożądanych określona w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych sitagliptyny w monoterapii i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	60
Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania - Maysiglu®.	62
Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu - Maysiglu®.	62
Tab. 18. Kalkulacja cen dla sitagliptyny (Maysiglu®).	64
Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia cukrzycy typu 2.	66
Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla sitagliptyny w analizowanym wskazaniu.	94
Tab. 21. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.	98
Tab. 22. Charakterystyka technologii alternatywnej - gliklazydu.	107
Tab. 23. Status rejestracyjny gliklazydu.	108
Tab. 24. Charakterystyka technologii alternatywnej - insulina glargine.	111

Tab. 25. Status rejestracyjny insuliny glargine.	114
Tab. 26. Zestawienie działań niepożądanych, opisanych w badaniach klinicznych, według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania.	116
Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej - insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).	118
Tab. 28. Status rejestracyjny insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).	119
Tab. 29. Zestawienie działań niepożądanych wraz z częstością ich występowania dla produktu Insulatard Penfill.	120
Tab. 30. Charakterystyka technologii alternatywnej - metformina.	121
Tab. 31. Status rejestracyjny metforminy.	123
Tab. 32. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).	130
Tab. 33. Leki stosowane w cukrzycy, stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych 14.1, 14.3, 15.0, 16.0, 17.0, 85.0, 251.0, 252.0, 258.0 (Obwieszczenie MZ).	132

Bibliografia

- AACE/ACE 2020** Garber A. J., et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract*, 2020, 26(1):107-139.
- ACP 2017** Qaseem A., et al., Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017, 166(4):279-290.
- ADA 2022** American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009. PMID: 34964831.
- ADA i EASD 2019** Buse J. B., et al., 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020, 63(2):221-228. Erratum in: *Diabetologia*. 2020, 63(8):1667.
- ADA i EASD 2022** Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.
- Analiza kliniczna** ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- CADHT 2008** Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Reimbursement Reviews. Sitagliptin phosphate. <https://www.cadth.ca/sitagliptin-phosphate> [dostęp: 06.09.2022 r.]
- CADTH 2010** Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). CEDAC Final Recommendation. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Januvia%20Resubmission_June-29-2010.pdf [dostęp: 06.09.2022 r.]
- CDA 2020** Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L., et al., Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Can J Diabetes*, 2020, 44(7): 575-591.
- Diabetes 2021** Ascensia Diabetes Care Polska. <https://www.diabetes.ascensia.pl/> [dostęp: 08.09.2022 r.]
- Diaprel MR ChPL** Diaprel MR (gliklazyd). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Diaprel_MR_tabl_zmodyf_uwaln_30_mg_4430.pdf [dostęp 08.09.2022 r.]
- Dicker 2011** Dicker D., DPP-4 Inhibitors Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors, *Diabetes Care*, 2011; 34; 2.

- ESC/EASD 2019** Cosentino F., et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J, 2020, 41(2):255-323.
- FHI 2009 a** Statens legemiddelverk.
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/J/Januvia_diabetes2_2009.pdf [dostęp: 06.09.2022 r.]
- FHI 2013** Statens legemiddelverk.
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/J/Januvia%20100%20mg%20og%20Janumet_diabetes%20II_med%20NPH%20insulin.pdf [dostęp: 06.09.2022 r.]
- Filipek 2009** Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farm Pol 2009, 65(6):425-38.
- GlucaGen ChPL** GlucaGen Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/43_GlucaGen_1_mg_HypoKit_proszek_i_rozp_do_sporz_roztw_do_wstrzyk_1_mg.pdf [dostęp: 08.09.2022 r.]
- Glucophage XR ChPL** Glucophage XR (metformina). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Glucophage_XR_tabl_przedl_uwal_1000_mg_18106.pdf [dostęp 08.09.2022 r.]
- HAS 2007** Haute Autorité de Santé (HAS). Januvia. https://www.has-sante.fr/jcms/c_555881/fr/januvia-metformine/-sitagliptine-phosphate-de-monohydrate [dostęp: 06.09.2022 r.]
- HAS 2009** Haute Autorité de Santé (HAS). Januvia. https://www.has-sante.fr/jcms/c_555881/fr/januvia-metformine/-sitagliptine-phosphate-de-monohydrate [dostęp: 06.09.2022 r.]
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé (HAS). Januvia. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1284613/fr/januvia-janumet-metformine/-sitagliptine-phosphate-de-monohydrate [dostęp: 06.09.2022 r.]
- HAS 2012 a** Haute Autorité de Santé (HAS). Januvia. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/xelevia_velmetia_ct_8855_8856.pdf [dostęp: 06.09.2022 r.]
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé (HAS). Januvia. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2558829/fr/januvia-metformine/-sitagliptine-phosphate-de-monohydrate [dostęp: 06.09.2022 r.]
- HAS 2019** Haute Autorité de Santé (HAS). Januvia. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964741/fr/januvia-metformine/-sitagliptine-phosphate-de-monohydrate [dostęp: 06.09.2022 r.]
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé (HAS). Januvia. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964768/fr/xelevia-metformine/-sitagliptine-phosphate-de-monohydrate [dostęp: 06.09.2022 r.]
- IDF 2017** Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 132:169-170.
- IDF 2021** International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas Tenth edition 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
- Insulatard Penfill ChPL** Insulatard Penfill (insulina NPH) . Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Insulatard_Penfill_zaw_do_wstrzy_100jm_ml.pdf [dostęp 08.09.2022 r.]
- IQWiG 2016** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2).

- https://www.iqwig.de/download/a16-44_sitagliptin_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf [dostęp: 06.09.2022 r.]
- Krobot 2012** Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, Kaufman KD, Goldstein BJ. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin.* 2012 Aug;28(8):1281-7. doi: 10.1185/03007995.2012.703134. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22697277.
- Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017** Podsumowanie Projektu: Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ - A.D. 2017. Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017. https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84cowy.pdf [dostęp: 06.09.2022 r.]
- Komunikat DGL** Raport refundacyjny, dotyczący woty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html> [dostęp: 07.09.2022 r.]
- Korzeniowska 2009** Korzeniowska K, Jabłocka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009; 2: 36-41. http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/200901_Farmacja_002.pdf [dostęp: 06.09.2022 r.]
- Maysiglu ChPL** Sitagliptyna (Maysiglu®). Charakterystyka produktu leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 08.09.2022 r.]
- Medycyna Praktyczna 2020 NFZ 2019** Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. [dostęp: 06.09.2022 r.]
Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca.” 2019.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [dostęp: 05.09.2022 r.]
- Nowakowski 2002** Nowakowski A., *Epidemiologia cukrzycy, Diabetologia Praktyczna*, 2002; 3;4: 181-185.
- Obwieszczenie MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 07.09.2022 r.]
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/sitagliptin-psd-july-2015.pdf> [dostęp: 06.09.2022 r.]
- PBAC 2015 a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/sitagliptin-psd-november-2015.pdf> [dostęp: 06.09.2022 r.]

- PHARMAC 2022** Pharmac. New Zeland Government. Application Tracker. Sitagliptin. <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a102P000008pu1W/p000474> [dostęp: 06.09.2022 r.]
- PTD 2022** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes*, 2022, 2(1): 1-134.
- Rozporządzenie MZ 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Sakamoto 2013** Sakamoto Y, Oyama J, Ikeda H, Kuroki S, Gondo S, Iwamoto T, Uchida Y, Kodama K, Hiwatashi A, Shimomura M, Taguchi I, Inoue T, Node K; S-DOG investigators. Effects of sitagliptin beyond glycaemic control: focus on quality of life. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Feb 21;12:35. doi: 10.1186/1475-2840-12-35. PMID: 23432786; PMCID: PMC3606450.
- Sieradzki 2006** Sieradzki J. et al., *Cukrzyca*, Via Medica. 2006, tom I, wydanie I.
- SIGN 2017** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. 2017. <https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf> [dostęp: 05.09.2022 r.]
- SMC 2008** Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicines advice. Sitagliptin (Januvia). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sitagliptin-januvia-fullsubmission-50508/> [dostęp: 06.09.2022 r.]
- SMC 2010** Scottish Medicines Consortium (SMC). Medicines advice. Sitagliptin (Januvia) monotherapy. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sitagliptin-januvia-monotherapy-fullsubmission-60710/> [dostęp: 06.09.2022 r.]
- Stratton 2000** Stratton I. M., et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321(7258):405-12.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- Toujeo ChPL** Toujeo (insulina glargine). Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 08.09.2022 r.]
- Witek 2012** Witek P.W., et al., The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy Diabetologia Kliniczna*, 2012;1(1):3-11.
- ZN 2008** Zorginstituut Nederland (ZN). Sitagliptine (Januvia) bij diabetes mellitus type 2 <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2008/04/28/sitagliptine-januvia-bij-diabetes-mellitus-type-2> [dostęp: 06.09.2022 r.]
- ZN 2010** Zorginstituut Nederland (ZN). *GVS-advies uitbreiding bijlage 2 voorwaarden sitagliptine (Januvia®) bij monotherapie bij diabetes mellitus type 2*. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2010/07/26>

/sitagliptine-januvia-bij-monotherapie-bij-diabetes-mellitus-type-2
[dostęp: 06.09.2022 r.]