



IGNORANTIA NOCET

Invokana[®] (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
Berlin-Chemie / Menarini Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 14.11.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 27.10.2023 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.0.21.2023.9.AKP. Pierwotnie analiza została zakończona 30 sierpnia 2023 r.

W ramach uzupełnienia w APD zaktualizowano informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych po 2018 r., w tym rekomendacji *G-BA 2020* i zagranicznych wytycznych klinicznych opublikowanych po 2020 r., w tym dodano aktualizację rekomendacji *NICE* z 2022 r. (NG28) oraz zaktualizowano analizę w zakresie dowodów naukowych opublikowanych między 10.07.2023 r. a 31.08.2023 r. i zaktualizowano dane dotyczące refundacji inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1. Ponadto wyodrębniono zalecenia dotyczące strategii terapeutycznych stosowanych we wnioskowanej populacji oraz zaktualizowano analizę względem nowego Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania uzupełnień i zamieszczono informację o włączeniu kanagliflozyny na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

W dniu 14.11.2023 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.0.21.2023.17.AKP. W ramach uzupełnienia do APD, na prośbę analityków AOTMiT dodano zalecenia przedstawione w wytycznych *ESC 2023* oraz w publikacji *Li 2021*.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis zagranicznych rekomendacji finansowych • Opis wyboru komparatorów
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie wytycznych • Wyszukiwanie i opis zagranicznych rekomendacji finansowych • Opis finansowania terapii w Polsce
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis interwencji • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis danych epidemiologicznych • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis zagranicznych rekomendacji finansowych • Opis finansowania terapii w Polsce • Opis aktualnej praktyki klinicznej
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis danych epidemiologicznych • Opis interwencji
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis aktualnej praktyki klinicznej
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Niezaspokojona potrzeba medyczna

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Berlin-Chemie / Menarini Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie.....	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny.....	14
3.1. Populacja docelowa.....	14
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	16
3.3. Etiologia i patogenezę	18
3.4. Rozpoznawanie	20
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania.....	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	26
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	29
3.7. Aktualne postępowanie medyczne.....	32
3.7.1. Wytyczne kliniczne	32
3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce.....	68
3.7.3. Aktualna praktyka w Polsce	72
3.8. Niezaspokojona potrzeba medyczna	78
4. Interwencja – kanagliflozyna	82

4.1.1. Rekomendacje finansowe	87
5. Wybór komparatora	99
5.1. Komparatory	103
6. Efekty zdrowotne	108
7. Rodzaj i jakość dowodów	113
8. Kierunki analiz.....	114
8.1. Analiza kliniczna – PICOS.....	114
9. Załączniki	119
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	119
10. Spis tabel	120
11. Spis rysunków.....	121
12. Bibliografia.....	122

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AACE/ACE	ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych / Amerykańska Akademia Endokrynologów
ACR	akarboza
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIDS	ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCVD	ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BEL	ang. <i>best evidence level</i> – najwyższy poziom dowodów
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDA	ang. <i>Canadian Diabetes Association</i> – Kanadyjskie Stowarzyszenie Diabetologiczne
CGM	ang. <i>continuous glucose monitoring</i> – ciągły monitoring glikemii
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CrCl	ang. <i>Creatinine Clearance</i> – klirens kreatyniny
DAP	dapagliflozyna
DM2	łac. <i>diabetes mellitus typi 2</i> – cukrzyca typu 2
DPP-IV	ang. <i>dipeptidyl peptidase 4</i> – dipeptydylopeptydaza 4
DUP	dulaglutyd
EASD	ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i> – europejskie towarzystwo ds. leczenia cukrzycy
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMP	empagliflozyna
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FPG	ang. <i>fasting plasma glucose</i> – stężenie glukozy w osoczu na czczo

Skrót	Rozwinięcie
GAD65	ang. <i>the glutamic acid decarboxylase 65-kilodalton isoform</i> – izoforma 65-kilodaltonowa dekarboksylazy kwasu glutaminowego
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna
GKZ	gliklazyd
GLP	glipizyd
GLP-1	ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> – peptyd glukagonopodobny-1
GMP	glimepiryd
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HEDIS	ang. <i>Health Effectiveness Data and Information Set</i> – zbiór danych i informacji dotyczących efektywności zdrowotnej
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HFrEF	ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IDF	ang. <i>International Diabetes Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
IFG	ang. <i>impaired fasting glucose</i> – nieprawidłowa glikemia na czczo
IGT	ang. <i>impaired glucose tolerance</i> – nieprawidłowa tolerancja glukozy
INS	insulina
IPPEZ	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej
KAN	kanagliflozyna
LADA	ang. <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i> – późno ujawniająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u osób dorosłych
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LMMG	ang. <i>Lancashire Medicines Management Group</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MET	metformina
MODY	ang. <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> – cukrzyca występująca w młodym wieku
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCD-RisC	ang. <i>Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration</i> – międzynarodowa organizacja badająca trendy w zakresie czynników ryzyka chorób niezakaźnych
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NGT	ang. <i>normal glucose tolerance</i> – prawidłowa tolerancja glukozy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NPH	ang. <i>Neutral Protamin Hagedorn</i> – insulina izofanowa
NYHA	klasyfikacja niewydolności serca wg <i>New York Heart Association</i>
OGTT	ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> – doustny test obciążenia glukozą
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PChN	przewlekła choroba nerek
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPAR-γ	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors-γ</i> – receptory aktywowane proliferatorami peroksosomów-γ
PSM	pochodne sulfonilomocznika
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> – Australijskie Kolegium Lekarzy Ogólnych
SEM	semaglutyd
SGLT-2	ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytucznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SU	ang. <i>sulfonylourea</i> – pochodne sulfonilomocznika
TIA	ang. <i>transient ischemic attack</i> – przemijający atak niedokrwienny
TZD	tiazolidynodiony (glitazony)
UGE	ang. <i>urinary glucose excretion</i> – wydzielenie glukozy do moczu
UMWŁ	Urząd Marszałkowski Województwa Łódzkiego
URPLWMI PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WIL	wildagliptyna

Streszczenie

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

POPULACJA

Dorośli z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 (DM2), u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Populacja docelowa obejmuje chorych z HbA_{1c} >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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

Obecnie lek Invokana® jest już finansowany w Polsce w leczeniu cukrzycy w następującym wskazaniu: cukrzyca typu 2, u chorych leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

Wnioskowana populacja chorych obejmuje zatem w rzeczywistości chorych z HbA_{1c} >7,0% i <7,5%, gdyż u chorych z HbA_{1c} ≥7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce.

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

Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna) jest najczęściej występującym typem cukrzycy, stanowiąc nawet 95% wszystkich przypadków.

Utajony, bezobjawowy przebieg choroby powoduje opóźnienie wdrożenia farmakoterapii, która mogłaby zapobiec powikłaniom. **Ostre powikłania cukrzycy** (m.in. kwasica ketonowa, hipoglikemia, kwasica mleczanowa) **stanowią bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia** chorych. Natomiast, w następstwie **przewlekłych powikłań** (tj. mikroangiopatia cukrzycowa, neuropatia cukrzycowa, choroba niedokrwienna serca, choroba naczyniowa mózgu) u chorych z cukrzycą typu 2 następuje **skrócenie życia średnio o 4-6 lat**. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca jest główną przyczyną utraty widzenia, niewydolności nerek, zawałów serca, udaru mózgu i amputacji kończyn dolnych.

W konsekwencji cukrzycy co 30 sekund na świecie jest przeprowadzana amputacja kończyny dolnej lub jej części. Retinopatia cukrzycowa dotyka ponad jednej trzeciej osób z cukrzycą i jest główną przyczyną utraty wzroku wśród dorosłych w wieku produkcyjnym. Przewlekła choroba nerek występuje u osób z cukrzycą 10 razy częściej niż u osób zdrowych. Według danych IDF szacuje się, że na świecie około 4,2 miliona osób dorosłych w wieku 20–79 lat mogło umrzeć z powodu cukrzycy i jej powikłań w 2019 roku. **Oznacza to 1 zgon co każde 8 sekund.**

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

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

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

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

Obecnie produkt leczniczy Invokana® jest refundowany w Polsce w leczeniu wąskiej populacji chorych. Lek ten nie jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach terapii trójlekowej u chorych z DM2 z HbA_{1c} < 7,5%. **U tych chorych istnieje obecnie wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna. Chorzy ci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2 zgodnego z zaleceniami przedstawionymi w aktualnych wytycznych klinicznych.** Refundacja leku Invokana® w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia w tej grupie chorych, a tym samym na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań niewłaściwie kontrolowanej cukrzycy.

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

INTERWENCJA

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Invokana®.

Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg raz na dobę.

Zgodnie z treścią aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, w tym polskich wytycznych *PTD 2023* oraz biorąc pod uwagę opcje terapeutyczne aktualnie finansowane w Polsce w leczeniu cukrzycystwierdzono, iż kanagliflozyna może być zastosowana w terapii co najmniej 3-lekowej w skojarzeniu z **metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną bazową i/lub inhibitorem DPP-4.**

KOMPARATOR

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

Analiza zaleceń przedstawionych w najnowszych wytycznych klinicznych (w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 roku) i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wskazuje, że komparatorami dla kanagliflozyny stosowanej w zdefiniowanej populacji docelowej są: **co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem następujących leków: metformina, pochodne sulfonylomocznika, insulina bazowa i/lub inhibitor DPP-4**

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- stężenie HbA_{1c};
- FPG (stężenie glukozy w osoczu na czczo);
- masa ciała i parametry składu ciała;
- parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów;
- jakość życia chorych;
- stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej;
- częstość występowania hipoglikemii;
- profil bezpieczeństwa.

Wskazane punkty końcowe odpowiadają polskim i zagranicznym wytycznym klinicznym w zakresie parametrów które powinny podlegać w ocenie w ramach realizacji celów leczenia cukrzycy typu 2.

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

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (DM2), w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 [Rozporządzenie MZ] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
-

-
- proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

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

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

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

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy dla leku Invokana® obejmuje dorosłych chorych na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z $HbA_{1c} > 7,0\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, rozumianym jako:

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

Obecnie lek Invokana® jest już finansowany w Polsce w leczeniu cukrzycy w ramach terapii trójlekowej w następującym wskazaniu: cukrzyca typu 2, u chorych leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} (hemoglobina glikowana) $\geq 7,5\%$ oraz bardzo

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

Wnioskowana populacja chorych w terapii trójlekowej obejmuje zatem w rzeczywistości chorych z HbA_{1c} >7,0% i <7,5%, gdyż u chorych z HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce.

Flozyny to nowoczesna grupa leków, która oprócz pozytywnych rezultatów obserwowanych w leczeniu chorych diabetologicznych, wykazują działanie kardioprotekcyjne. Fakt ten wiąże się ze zmniejszoną liczbą powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, ale również w obrębie nerek. W efekcie terapia flozynami może zmniejszyć koszty leczenia powikłań cukrzycy. Najnowsze wytyczne kliniczne, w tym polskie wytyczne PTD 2023 zalecają stosowanie inhibitorów SGLT-2 do których należy KAN na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, niezależnie od stopnia złożoności modelu u każdego chorego z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca [PTD 2023].

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje zniesienie aktualnego ograniczenia w dostępie do leczenia KAN w zakresie poziomu HbA_{1c} ($\geq 7,5\%$). Jest to zgodne z oczekiwaniami środowiska diabetologicznego i spójne z obecnie rekomendowanym przez PTD ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą (HbA_{1c} wynosząca nie więcej niż 7%) oraz z aktualnymi zaleceniami odnośnie populacji chorych u których należy wdrożyć terapię flozynami (w wytycznych klinicznych brak ograniczenia względem poziomu HbA_{1c}).

Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwhiperglikemicznymi w leczeniu chorych z populacji docelowej, mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w tej grupie chorych. Terapia ta także może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię, a także wpłynąć na osiągnięcie indywidualnie zdefiniowanego celu glikemicznego oraz redukcję nadmiernej masy ciała.

Należy podkreślić, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana® we wnioskowanej populacji docelowej wpisuje się w *Strategię prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025*. W strategii tej wskazano, iż cukrzyca w Polsce potrzebuje redefinicji, ponieważ dziś nie wystarczy już jej medyczny aspekt. Medycyna bowiem

coraz lepiej radzi sobie z cukrzycą, w tyle pozostają rozwiązania systemowe i zrozumienie na poziomie społecznym i indywidualnym. Jednym z priorytetów wskazanych w *Strategii prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025* jest **poszerzenie dostępu do opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy pozwalających na utrzymanie optymalnych parametrów cukrzycy, efektywność w zakresie prewencji powikłań i zapobieganie groźnym epizodom hipoglikemii [IPPEZ]**.

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych, w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 roku (szczegółowo opisano je w rozdziale 3.7.1), jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć, w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego, inhibitory SGLT-2 (flozyny) i/lub agonistów receptora GLP-1 (z lub bez metforminy) bądź MET stosowaną w monoterapii lub terapii dwulekowej z innym lekiem. Modyfikację stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana należy analogicznie kontynuować na kolejnych etapach leczenia, jeśli dotychczasowe cele terapeutyczne nie zostały osiągnięte.

Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi. Oznacza to, że wniosek refundacyjny dotyczy zastosowania KAN w terapii co najmniej 3-lekowej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną. Zgodnie z treścią aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, w tym polskich wytycznych *PTD 2023* oraz biorąc pod uwagę opcje terapeutyczne aktualnie finansowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, stwierdzono iż **w populacji docelowej kanagliflozyna może być zastosowana w terapii co najmniej 3-lekowej w skojarzeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną bazową i/lub inhibitorem DPP-4**.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Mianem cukrzycy określa się grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (podwyższone stężenie glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny [Nowakowski 2002, PTD 2023].

W 1999 roku przyjęto powszechnie akceptowany, zaproponowany przez komitet ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) podział uwzględniający etiologię poszczególnych typów choroby. Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy jest stosowana przez większość organizacji

zajmujących się problematyką cukrzycy, w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA).

Podział ten przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Klasyfikacja typów cukrzycy według PTD i ADA

Klasyfikacja typów cukrzycy według PTD i ADA	
Typ	Charakterystyka
Cukrzyca typu 1	<p>Autoimmunologiczna lub idiopatyczna. Spowodowana autoimmunologicznym zniszczeniem komórek β trzustki, zwykle prowadzące do bezwzględnego niedoboru insuliny.</p> <p>W definicji cukrzycy typu 1 o etiologii autoimmunologicznej mieści się cukrzyca z autoagresji o powolnym przebiegu. Cukrzyca typu LADA (<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>) to późno ujawniająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u osób dorosłych, najczęściej rozpoznawana u chorych powyżej 35. roku życia, cechujących się kliniczną insulinoniezależnością w pierwszych miesiącach po rozpoznaniu, z obecnością w surowicy przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD65) i/lub innych przeciwciał przeciwwyspowych i z niskim stężeniem peptydu C w surowicy. Ten podtyp cukrzycy dotyczy 5–10% osób z cukrzycą rozpoznaną po 35. roku życia jako cukrzyca typu 2.</p>
Cukrzyca typu 2	<p>Spowodowana postępującym spadkiem produkcji insuliny przez komórki β trzustki, często przy równoczesnej insulinooporności.</p>
Cukrzyca ciężarnych	<p>Zdiagnozowana w 2. lub 3. trymestrze ciąży u chorych, u których przed ciążą nie występowała jawna cukrzyca.</p>
Inne specyficzne typy cukrzycy	<p>Np. cukrzyca monogenowa (cukrzyca u noworodków, dzieci i młodzieży); cukrzyca związana z chorobami charakteryzującymi się zaburzeniami czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki (mukowiscydoza, zapalenie trzustki) oraz cukrzyca wywołana lekami lub substancjami chemicznymi indukującymi cukrzycę (np. glikokortykosteroidami, lekami stosowanymi w terapii chorych z wirusem HIV (ludzki wirus niedoboru odporności) / chorych na AIDS (zespół nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności) lub po przeszczepie organów).</p> <p>Cukrzyca monogenowa stanowi 1–2% wszystkich przypadków cukrzycy. Powstaje w wyniku mutacji pojedynczego genu. Większość jej form związanych jest z defektem wydzielania insuliny; najczęstsze spośród nich to cukrzyca MODY (<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>), mitochondrialna oraz noworodkowa. Cukrzycę noworodkową definiuje się jako zachorowanie przed 9. miesiącem życia.</p> <p>Cukrzyca związana z mukowiscydozą występuje u około 20% nastolatków i 40–50% dorosłych z mukowiscydozą, stanowiąc najczęstsze schorzenie współistniejące. Cukrzyca związana z mukowiscydozą należy do innych specyficznych typów cukrzycy związanych z chorobami części zewnątrzwydzielniczej trzustki, rozwija się powoli i zwykle bez objawów przez wiele lat.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji ADA 2020, PTD 2023

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

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

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

3.3. Etiologia i patogeneza

Cukrzyca typu 2 jest chorobą wieloczynnikową, uwarunkowaną przyczynami genetycznymi, środowiskowymi, jak i otyłością. Chociaż jej patogeneza nadal pozostaje w znacznej mierze niejasna, generalnie uznaje się dwa podstawowe mechanizmy prowadzące do hiperglikemii – względny niedobór insuliny wynikający z upośledzenia wydzielania tego hormonu przez komórki β trzustki w stosunku do zapotrzebowania oraz obniżoną wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę [Filipek 2009].

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

Czynniki ryzyka

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę.

Tabela 2.
Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę
wiek >45 lat
nadwaga lub otyłość, głównie brzuszna (BMI (wskaźnik masy ciała) ≥ 25 kg/m ² i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni) Otyłość, zwłaszcza otyłość brzuszna, jest najistotniejszym środowiskowym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2. Związek cukrzycy typu 2 i otyłości wynika z insulinooporności. U osób otyłych zwiększa się ilość niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych, glicerolu, hormonów, cytokin, markerów prozapalnych i innych substancji zaangażowanych w rozwój insulinooporności. Insulinooporność powiązana z zaburzeniami komórek β trzustki powoduje cukrzycę.
niewielka/brak aktywności fizycznej
Mała aktywność fizyczna sprzyja otyłości, ale również hamuje utlenianie glukozy, zmniejsza aktywność komórkowych transporterów glukozy i nasila efekt zwiększonej produkcji kwasów tłuszczowych. Aktywność fizyczna jest istotna nie tylko w przypadku prewencji cukrzycy typu 2, ale również właściwej jej kontroli.
dieta wysokokaloryczna

Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę
pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latinoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy)
obciążający wywiad rodzinny (cukrzyca występująca a w rodzinie) Badania wskazują, że osoby, u których w wywiadzie rodzinnym odnotowano cukrzycę typu 2, częściej chorują na cukrzycę typu 2.
palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu
urodzenie dziecka o masie >4 kg
cukrzyca ciężarnych w wywiadzie Wskazuje się, że kobiety, które miały cukrzycę ciążową są bardziej narażone na rozwinięcie cukrzycy typu 2 w dalszym życiu.
nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mmHg)
dyslipidemia (niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (lipoproteina wysokiej gęstości) <40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów >150 mg/dl)
nieprawidłowa glikemia na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l), upośledzona tolerancja glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl (7,8-1 1,0 mmol/l) w drugiej godzinie testu OGTT (doustny test obciążenia glukozą))
stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, β -adrenolityki)
Zespół policystycznych jajników
Choroba układu sercowo-naczyniowego

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Filipek 2009, NFZ 2019, PTD 2023*

3.4. Rozpoznawanie

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazują, iż badania mające na celu wykrycie cukrzycy należy przeprowadzać co roku wśród chorych z grup ryzyka rozwoju cukrzycy (Tabela 2) niezależnie od ich wieku, a wśród osób powyżej 45. r.ż. raz na trzy lata [PTD 2023].

W przypadku występowania objawów wskazujących na możliwość występowania cukrzycy ze znaczną hiperglikemią (opisano je w rozdziale 3.5.1) należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej (oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej w chwili stwierdzenia występowania objawów hiperglikemii). Co istotne, szacuje się, że u ponad połowy chorych na cukrzycę nie występują objawy hiperglikemii, dlatego tak istotne jest wykonywania badań w kierunku cukrzycy, szczególnie w grupach ryzyka [PTD 2023].

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

Tabela 3.
Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej			
Glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi pobranej 8-14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie OGTT według WHO	Wartość HbA _{1c} oznaczona w laboratorium metodą certyfikowaną
≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej 70-99 mg/dl (3,9-5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca*	<140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT) 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca*	≥6,5% (48 mmol/mol) → cukrzyca*

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji PTD 2023

Zgodnie z wytycznymi PTD 2023:

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

- jeśli wartość jednorazowego oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wyniesie $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/ mol) należy rozpoznać cukrzycę;
- jeśli jednokrotny lub dwukrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl, a także wówczas, gdy przy glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy - glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;
- OGTT należy wykonywać bez wcześniejszego ograniczania spożycia węglowodanów, w godzinach porannych u osoby będącej na czczo, wypoczętej, po przespanej nocy; dwugodzinny okres między wypiciem roztworu zawierającego 75 g glukozy a pobraniem próbki krwi osoba badana powinna spędzić w miejscu wykonania testu, w spoczynku; wszystkie oznaczenia stężenia glukozy powinny być wykonywane w osoczu krwi żyłnej, w laboratorium;
- w przypadku konieczności wykonania OGTT u osoby z nietolerancją glukozy (tj. stanem przedcukrzycowym) przyjmującej z tego powodu metforminę należy przerwać jej stosowanie na co najmniej tydzień przed dniem, w którym przeprowadzony zostanie OGTT;
- można uznać, że glikemia na czczo, glikemia w 120. minucie OGTT i oznaczenie HbA_{1c} w takim samym stopniu są podstawą do celów diagnostycznych, pomimo że wykrywają cukrzycę u różnych osób. W porównaniu z glikemią na czczo i HbA_{1c} badanie glikemii w 120. minucie OGTT wykrywa większą liczbę osób z cukrzycą i stanami przedcukrzycowymi. Nie należy stosować do celów diagnostycznych oznaczeń glikemii wykonywanych przy użyciu glukometrów [PTD 2023].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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

opóźnienie wdrożenia farmakoterapii, która mogłaby zapobiec powikłaniom [Korzeniowska 2009].

Objawy wskazujące na możliwość występowania cukrzycy ze znaczną hiperglikemią obejmują:

- nasiloną diurezę (wielomocz);
- wzmożone pragnienie;
- utratę masy ciała niewytłumaczoną celowym procesem odchudzania;
- inne np. osłabienie i wzmożoną senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych [PTD 2023].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Powikłania cukrzycy dzielą się na ostre i przewlekłe. Współczesne leczenie cukrzycy i edukacja chorych sprawiły, że ostre powikłania cukrzycy występują coraz rzadziej. Natomiast, w następstwie przewlekłych powikłań u chorych z cukrzycą typu 2 następuje skrócenie życia średnio o 4-6 lat [Kapica-Topczewska 2010].

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

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

lub częściowe uszkodzenie nerek. Jest charakterystyczna dla DM2. Zwykle występuje w następstwie opóźnionego rozpoznania choroby. Jej występowaniu sprzyja spożycie dużej ilości alkoholu czy stosowanie niektórych leków moczopędnych;

- kwasicą mleczanową – obecnie kwasicą mleczanową u chorych na cukrzycę występuje sporadycznie. Dotyczy zwłaszcza chorych przyjmujących MET mimo bezwzględnych przeciwwskazań do jej stosowania (ciężkiej niewydolności krążenia, niewydolności nerek, marskości wątroby, zaawansowanej obturacyjnej choroby płuc). Jej rozwojowi sprzyja również nadmierne spożycie alkoholu. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się obniżone pH, niskie stężenie wodorowęglanów i wysokie stężenie mleczanów we krwi [Szadkowska 2012, PTD 2023].

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

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

Do innych zaburzeń towarzyszących cukrzycy można także zaliczyć:

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

Rokowanie

Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych [PTD 2023]. Powikłania w cukrzycy (szczególnie powikłania późne) są przyczyną przedwczesnego inwalidztwa i zwiększonej umieralności. Rokowanie chorych na cukrzycę można poprawić przez wczesne rozpoznanie czynników ryzyka cukrzycy oraz ich intensywne leczenie [Kapica-Topczewska 2010].

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

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

Choroba naczyniowa mózgu to najczęstsza odległa przyczyna zachorowań i zgonów w grupie chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2. Chorzy z udarem i cukrzycą lub hiperglikemią w ostrej fazie incydentu mózgowego cechują się większą śmiertelnością, gorszym rokowaniem neurologicznym i większym stopniem inwalidztwa. Hiperglikemia stwierdzana w ostrym okresie udaru wiąże się z ryzykiem większego ogniska niedokrwiennego i jego ukrwotoczenia [ESC/EASD 2007, PTD 2023].

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

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

Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) szacuje się, że na świecie około 6,7 miliona osób dorosłych w wieku 20–79 lat mogło umrzeć z powodu cukrzycy i jej powikłań w 2021 roku. Przy czym około 33% zgonów związana z cukrzycą występuje u osób poniżej 60 r.ż. Szacuje się że w Europie w 2021 roku odnotowano 1 111 201 zgonów z powodu cukrzycy i jej powikłań u osób w wieku 20-79 lat. W Polsce liczba zgonów związanych z cukrzycą w tej grupie wiekowej wynosiła 5 330 [IDF 2021].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Nowoczesne leczenie cukrzycy wymaga przede wszystkim kompetencji dotyczących leczenia, monitorowania jego skuteczności oraz prowadzenia edukacji chorych w zakresie uzyskania odpowiedniej wiedzy i motywacji do realizacji zaleceń [PTD 2023].

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

Tabela 4.
Zalecenia dotyczące monitorowania dorosłych chorych na cukrzycę

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

*lipoproteina niskiej gęstości

**szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *PTD 2023*

Ponadto, monitorowanie choroby powinno polegać na stałej ocenie stanu psychicznego chorego i sposobu stosowania się do zaleceń lekarskich, a także kontroli powikłań cukrzycy (kontrola stanu ogólnego chorych, stanu skóry, objawów wskazujących na rozwój powikłań) [PTD 2023].

Rozpoznawanie i kontrola leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii

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

Monitorowanie glikemii

Bieżące monitorowanie i retrospektywna ocena glikemii są integralną częścią poprawnego leczenia cukrzycy. Właściwe prowadzenie samokontroli glikemii wymaga systematycznej edukacji chorego w tym zakresie, ze szczególnym uwzględnieniem kontroli umiejętności posługiwania się glukometrem oraz interpretacji wyników samokontroli, czyli wykorzystywania ich do codziennej modyfikacji diety, wysiłku fizycznego i dawki stosowanych leków. Drugim niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie HbA_{1c} [PTD 2023].

Samokontrola glikemii

Samokontrola glikemii jest integralną częścią leczenia cukrzycy. Jest zalecana, by osiągnąć cele terapeutyczne u chorych leczonych pojedynczymi wstrzyknięciami insuliny, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, dietą i dozowanym wysiłkiem fizycznym. Wszyscy chorzy, niezależnie od sposobu leczenia, w sytuacji złego samopoczucia lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia powinni częściej kontrolować glikemię [PTD 2023].

W celu prawidłowego prowadzenia samokontroli glikemii chorego należy przeszkolić w zakresie obsługi glukometru, interpretacji wyników i dalszego postępowania. Kontrola dokładności pomiarów glukometrów wraz z oceną poprawności posługiwania się nimi powinna być przeprowadzana w przypadku podejrzenia nieprawidłowości oraz przynajmniej raz w roku, w placówce, w której chory jest leczony ambulatoryjnie. Powinna ona polegać na wykonaniu oznaczeń stężenia glukozy w tym samym materiale za pomocą glukometru przy zastosowaniu metody porównawczej [PTD 2023].

W poniższej tabeli przedstawiono zalecaną częstość samokontroli glikemii.

Tabela 5.
Zalecana częstość samokontroli glikemii

Zalecana częstość samokontroli glikemii	
Sposób leczenia cukrzycy	Częstość pomiarów glikemii przy prowadzeniu samokontroli
Wielokrotne (tj. co najmniej 3 x dziennie) wstrzyknięcia insuliny Intensywna funkcjonalna insulinoterapia, niezależnie od typu cukrzycy	Wielokrotne (tj. co najmniej 4 x dziennie) pomiary w ciągu doby według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb chorego

Zalecana częstość samokontroli glikemii	
Chorzy stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP-1	Raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach), codziennie 1 badanie o różnych porach dnia
Chorzy na cukrzycę typu 2 leczeni stałymi dawkami insuliny	Codziennie 1-2 pomiary glikemii, dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *PTD 2023*

Hemoglobina glikowana

Wartość HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA_{1c} powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia [PTD 2023].

Oznaczenia HbA_{1c} należy wykonywać raz w roku u chorych ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia. U chorych nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA_{1c} co najmniej raz na kwartał. Przy interpretacji wyników oznaczeń HbA_{1c} należy uwzględnić czynniki interferujące, takie jak zmiany czasu przeżycia erytrocytów, hemoglobinopatie, chemiczne modyfikacje hemoglobiny, które mogą utrudnić lub uniemożliwić ich wykorzystanie [PTD 2023]

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

Według najnowszych danych IDF na 2021 rok, obecnie na świecie 537 milionów osób w wieku produkcyjnym (20–79 lat) jest chorych na cukrzycę. Szacuje się, że ta liczba zwiększy się do 643 milionów do roku 2030 i 783 milionów do 2045 roku. W Europie według danych IDF liczba dorosłych osób w wieku 20-79 lat chorych na cukrzycę wynosi 61 milionów [IDF 2021].

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

na cukrzycę wynosi 2 677 000 osób. Częstość występowania cukrzycy w tej grupie wiekowej szacowana jest na 6,8% [IDF 2021].

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2019 r. w Polsce było 2,963 mln dorosłych osób chorych na cukrzycę, co odpowiada 9,4% populacji dorosłych. W 2019 roku wśród chorych na cukrzycę było około 1,35 mln dorosłych mężczyzn, co stanowi 9,0% dorosłej, męskiej populacji, a także około 1,61 mln dorosłych kobiet, co przekłada się na 9,8% populacji dorosłych kobiet. W porównaniu z rokiem 2013 liczba dorosłych chorych wzrosła o 478 tys. (o 19,2%), co przekłada się na wzrost odsetka populacji dorosłych chorych na cukrzycę o 1,5 pp. (z 7,9% na 9,4%) [GUS 2020, NFZ 2023]. Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych w 2018 roku wynosił 82,9 według danych NFZ [NFZ 2019].

Każdego roku, w latach 2013–2019 odnotowywano w systemie publicznym blisko 300 tys. nowych przypadków cukrzycy wśród osób dorosłych. Liczba nowo rozpoznanych dorosłych osób z cukrzycą wzrastała (za wyjątkiem 2017 r.) – w 2013 r. odnotowano 301 tys. osób, w 2019 r. 376 tys. osób (wzrost o 24,9%) [NFZ 2023]. Współczynniki zapadalności wzrastały dla prawie każdej z grup wiekowych. W 2018 roku według danych NFZ współczynnik zapadalności na cukrzycę na 1 000 dorosłych osób ogółem wynosił 10,9 [NFZ 2019].

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

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

Rok	Wariant 1*	Wariant 2**	Wariant 3***
2019	350,4	355,5	352,5
2020	354,1	364,4	358,4
2021	357,7	373,5	364,3
2022	361,3	382,7	370,2
2023	364,7	392,0	375,9
2024	368,1	401,5	381,7
2025	371,4	411,0	387,4

*demograficzny

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

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

Dane IDF wskazują, iż w krajach europejskich odsetek chorych z niezdiagnozowaną cukrzycą może wynosić 35,7% co oznacza 21,935 miliona osób. W Polsce według danych IDF liczba dorosłych w wieku 20-79 lat z niezdiagnozowaną cukrzycą wynosi 1 745 100 osób [IDF 2021]. Również dane PTD wskazują, że w Polsce z szacowanych 2,6 mln chorych cukrzyca rozpoznana i leczona stanowi jedynie 60% przypadków [PTD 2023].

Informacji o ilości osób chorujących na cukrzycę, ale niezdiagnozowanych dostarcza także opracowanie Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk. W opracowaniu tym, jedną ze składowych była analiza wyników ogólnopolskiego badania *NATPOL 2011*. Badanie to obejmowało losową próbę dorosłych Polaków, którzy zostali poddani badaniom krwi w kierunku cukrzycy. Zgodnie z wynikami badania *NATPOL 2011* można oszacować, że spośród chorych na cukrzycę, 26% osób jest nieświadomych swojej choroby [Zdrojewski 2016]. Na podstawie wyników badania *NATPOL 2011* można wnioskować, że dane dostarczone przez NFZ o liczbie chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce mogą być niedoszacowane.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej

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

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

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

Według szacunków IDF w 2021 roku całkowite wydatki na świecie związane z cukrzycą wyniosły 966 bilionów dolarów amerykańskich. W 2021 roku całkowite wydatki w Europie związane z cukrzycą wyniosły 189 bilionów dolarów amerykańskich. W Polsce średnie wydatki/osobę związane z cukrzycą wynoszą 994,3 dolarów amerykańskich [IDF 2021].

Istotne jest również samo obciążenie chorobą, która prowadzi do takich powikłań jak otyłość będąca następstwem insulinooporności. Z przeprowadzonego w Polsce badania *CODIP* wynika, że do najczęściej występujących powikłań u chorych na cukrzycę należą: choroba niedokrwienna serca (42,6%), neuropatia (41,91%), retinopatia (35,64%) oraz choroba naczyń obwodowych (30,69%). Ostatnie z wymienionych powikłań często prowadzi do rozwoju

groźnego zespołu stopy cukrzycowej, którego ryzyko wystąpienia szacowane jest na 25% chorych [Kinalska 2004, Wiraszka 2017].

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

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

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące standardów leczenia cukrzycy typu 2, zdecydowano o ograniczeniu przedstawionych wytycznych do najnowszych, najbardziej aktualnych dokumentów.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów dotyczących wytycznych zagranicznych organizacji oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu DM2.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
ESC	2023 [ESC 2023]	Postępowanie w chorobach sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą
ADA	2023 [ADA 2023]	Leczenie chorych na cukrzycę
AACE	2023/2022 [AACE 2023, AACE 2022]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2
ADA EASD	2022 [ADA EASD 2022]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2
NICE	2022 [NICE 2022]	Leczenie dorosłych chorych na cukrzycę typu 2
Li	2021 [Li 2021]	Inhibitory SGLT-2 lub agoniści receptora GLP-1 u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2: wytyczne dotyczące praktyki klinicznej
CDA	2020 [CDA 2020]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2
RACGP	2020 [RACGP 2020]	Leczenie chorych na cukrzycę typu 2
WHO/IDF	2020 [WHO/IDF]	Diagnostyka i leczenie cukrzycy typu 2

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTD	2023 [PTD 2023]	Leczenie chorych na cukrzycę

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

¹ AACE/ACE – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych / Amerykańska Akademia Endokrynologów; ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; RACGP – Australijskie Kolegium Lekarzy Ogólnych; CDA – Kanadyjskie Stowarzyszenie Diabetologiczne; EASD – europejskie towarzystwo ds. leczenia cukrzycy; NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

leków przeciwcukrzycowych. Zmiana stylu życia zalecana jest na każdym etapie postępowania terapeutycznego.

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

Terapia cukrzycy typu 2. jest oparta na wieloetapowym algorytmie postępowania. Na każdym etapie leczenia stosowaną terapię należy okresowo oceniać i modyfikować w zależności od potrzeb, w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA_{1c} w określonym czasie (zwykle w czasie 3-4 mies.).

Warto zaznaczyć, że w 2022 roku ukazały się nowe algorytmy dotyczące leczenia cukrzycy typu 2, zawierające kluczowe zmiany w terapii chorych. **Jedną z ważniejszych zmian dotyczy wyboru leku I linii – nie jest nim już obowiązkowo metformina.** W nowych wytycznych podkreśla się znaczenie współwystępowania chorób sercowo-naczyniowych i przewlekłej niewydolności nerek, z uwagi na fakt, że większość chorych z cukrzycą typu 2 cechuje wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. **Wobec nowych zaleceń, pierwszorzędą rolę odgrywa terapia lekami o działaniu kardio- i nefroprotekcyjnym, takimi jak inhibitory SGLT-2 oraz agonści receptorów GLP-1.** W nowych wytycznych klinicznych wyróżniono koncepcję dwutorowego algorytmu leczenia DM2 – uwzględniającego jednocześnie ryzyko sercowo-naczyniowe, jak i odpowiednie docelowe stężenie glukozy oraz redukcję nadmiernej masy ciała. **Stanowi to dużą zmianę względem wytycznych wydanych przed 2022 rokiem, w których dobór leczenia nie zależał w aż tak dużym stopniu od szczegółowej charakterystyki chorego.**

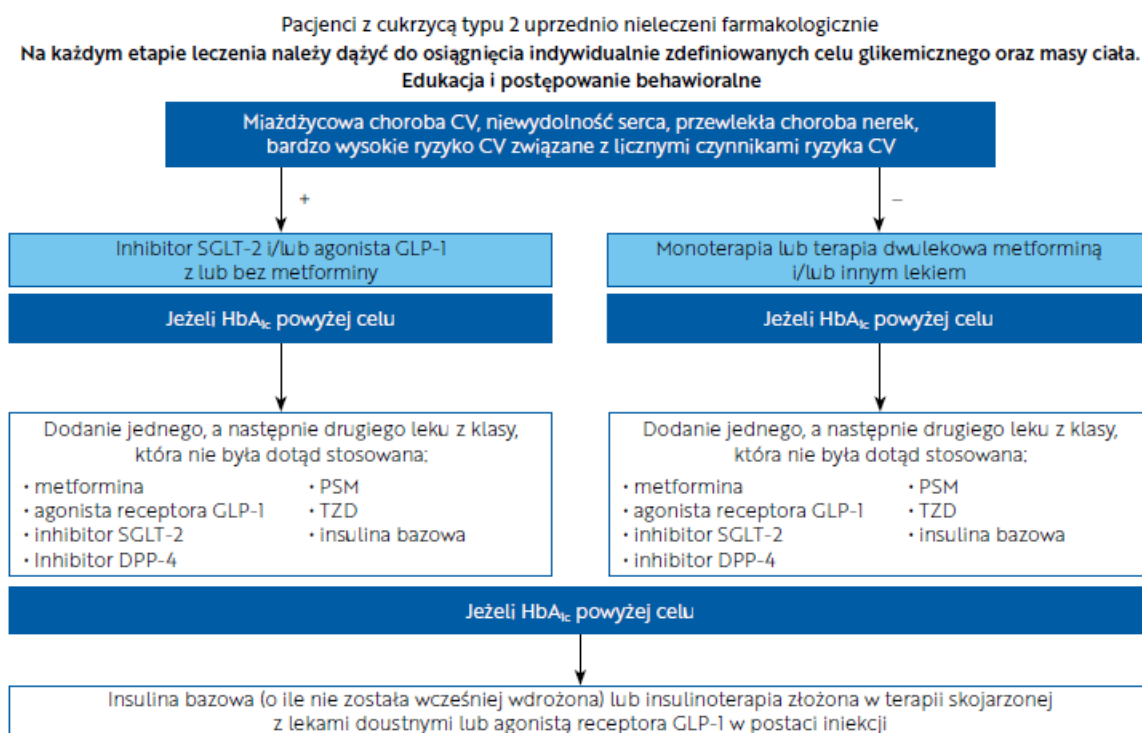
Polskie wytyczne *PTD 2023* podkreślają, iż leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 powinno być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru w tym przypadku należy rozważać **w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1.** Najnowsza aktualizacja wytycznych wyróżnia fakt, że nowoczesne leki - flozyny lub glutydy - należy uwzględniać w schematach leczenia niezależnie od stopnia złożoności modelu (np. terapia trójlekowa i czterolekowa, złożony model insulinoterapii) każdego chorego z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, który nie otrzymywał wcześniej leków z tych grup. Oprócz pokreślenia znaczenia terapii kardio- i nefroprotekcijnej zaznaczono, że na każdym etapie leczenia należy dążyć

do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanego celu glikemicznego oraz redukcję nadmiernej masy ciała. Podkreślono także, że brak upraszczania terapii przeciwhiperglykemicznej u chorych mających wskazania do tego typu postępowania jest formą inercji terapeutycznej.

Szczegółowy algorytm leczenia u chorych z DM2 zawarty w polskich wytycznych przedstawiono na poniższych rycinach.

Rysunek 1

Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 według wytycznych *PTD 2023* wśród chorych uprzednio nieleczonych farmakologicznie



Rycina 11.1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie
CV – układ sercowo-naczyniowy, PSM – pochodne sulfonylomocznika, TZD – tiazolidynediony (agonista PPAR-γ)

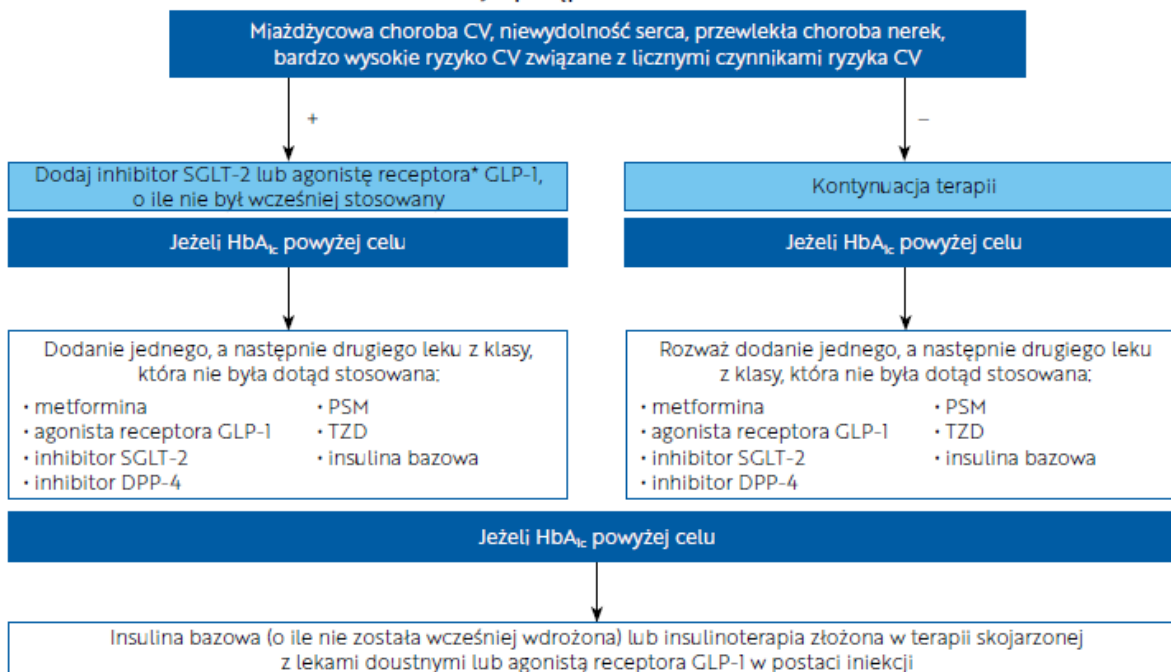
Źródło: *PTD 2023*

Rysunek 2.

Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 według wytycznych PTD 2023 wśród chorych uprzednio leczonych farmakologicznie

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami. Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała.

Edukacja i postępowanie behawioralne



Rycina 11.2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami

CV – układ sercowo-naczyniowy, PSM – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony (agonista PPAR-γ)

*Flozynę lub agonistę receptora GLP-1 należy dodać niezależnie od stopnia złożoności modelu (np. terapia trójlekowa i czterolekowa, złożony model insulinoterapii u każdego pacjenta bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, który nie otrzymywał leków z tych grup).

W najnowszych wytycznych zagranicznych *ADA 2023* oraz konsensusie ekspertów *ADA EASD 2022* największy nacisk położono na 3 cele/zagadnienia terapeutyczne:

- skuteczną implementację działań promujących zdrowy styl życia;
- dążenie do redukcji nadmiernej masy ciała;
- zastosowanie leków o potencjalnym działaniu kardio- i nefroprotekcijnym, takich jak inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1.

Jednocześnie podkreśla się, że podejście do leczenia cukrzycy typu 2 powinno być w pełni skoncentrowane na chorym, uwzględniając jego potrzeby, możliwości i preferencje. Jest to niezbędne, ponieważ każdy aspekt życia chorego na cukrzycę wpływa na kontrolę poziomu glukozy [ADA 2023, ADA EASD 2022].

W wytycznych *ADA 2023* oraz *ADA EASD 2022* zwrócono również uwagę na konieczność zmniejszania inercji terapeutycznej oraz ważną rolę leków niewywołujących hipoglikemii.

Najbardziej znaczące zmiany w zaleceniach *ADA* i *ADA EASD* dotyczą głównie wyboru leków przeciwcukrzycowych. Podstawowym podejściem jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego u każdego chorego z cukrzycą typu 2. Następnie, w zależności od tych ocen, rozważane jest jak najszersze **zastosowanie inhibitorów SGLT-2 i/lub agonistów receptora GLP-1 jako leków o korzystnym profilu kardio- i nefroprotekcijnym.** Przy wyborze konkretnych leków brane są również pod uwagę dowody na ich korzyści w zakresie działania przeciwhiperglykemicznego oraz umożliwiającego redukcję nadmiernej masy ciała. Warto dodać, że według wytycznych, inhibitory SGLT-2 i/lub agoniści receptora GLP-1 są lekami jednoznacznie preferowanymi na każdym etapie leczenia, szczególnie u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz przewlekłą chorobą nerek.

Autorzy zaleceń *ADA 2023* oraz *ADA EASD 2022* podkreślają również, że zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 oraz ich skuteczność są niezależne od wartości HbA_{1c} oraz stosowania/niestosowania metforminy.

W aktualnym planie postępowania farmakologicznego, nie uwzględnia się metforminy jako leku pierwszego wyboru. Podkreślono jednak jej tradycyjne znaczenie jako skutecznego i dobrze tolerowanego leku, niepowodującego hipoglikemii. Wprowadzona zmiana dotycząca miejsca metforminy w terapii DM2, ma na celu umożliwienie wcześniejszego stosowania

inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1, jeśli zachodzi taka konieczność [ADA 2023, ADA EASD 2022].

Warto również zaznaczyć, że zalecenia zawarte w wytycznych *ADA 2023* są zgodne z niedawno wydanymi rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W wytycznych *ESC 2023* zawarto zalecenia dotyczące postępowania u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi i cukrzycą. W dokumencie przedstawiono wytyczne dla określonej populacji chorych m.in. z ryzykiem rozwoju ASCVD, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, chorobą wieńcową czy niewydolnością serca. W omawianych grupach chorych wskazano na korzyści z zastosowania leków przeciwcukrzycowych o korzystnym profilu sercowo-naczyniowym, m.in. **inhibitorów SGLT-2** oraz agonistów receptora GLP-1 [ESC 2023].

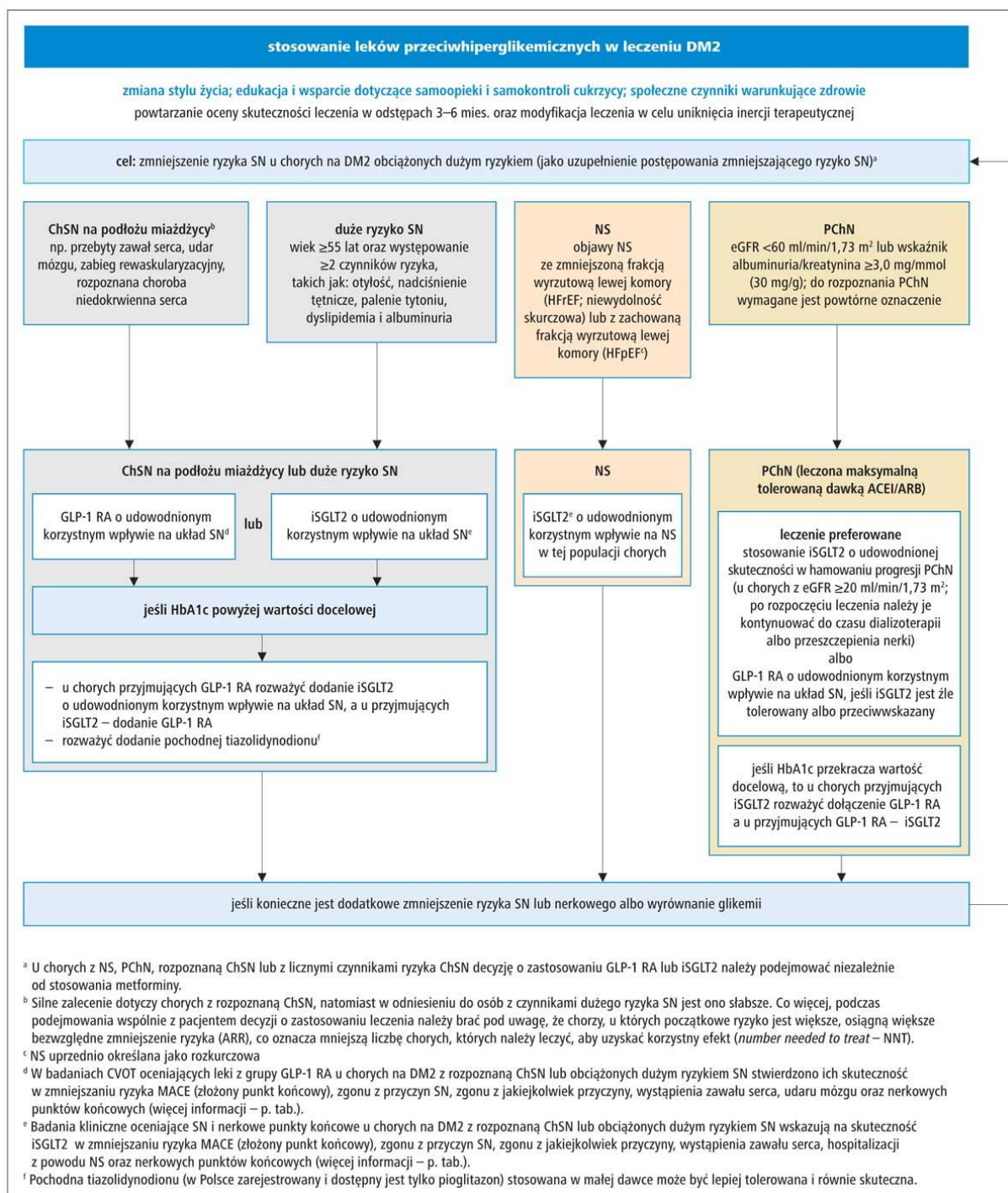
W kolejnych etapach leczenia, zwraca się uwagę na osiągnięcie odpowiedniego poziomu glikemii oraz rozważa się dodanie kolejnych leków: metforminy, inhibitorów DPP-4, pochodnych sulfonilomocznika, pioglitazonu i insuliny. W wytycznych podkreślono również znaczenie wcześniejszego wprowadzenia leczenia skojarzonego (np. MET+ inhibitory DPP4, **inhibitory SGLT-2** + agoniści GLP-1) i wynikające z niego korzyści takie jak opóźnienie rozpoczęcia insulinoaterapii [ADA 2023, ADA EASD 2022].

Równie ważne jak kontrola glikemii jest redukcja nadmiernej masy ciała. Dlatego w algorytmie postępowania przewidziano oddzielną ścieżkę, która podkreśla skuteczność poszczególnych leków (zwłaszcza tych najnowszych), takich jak semaglutyd czy tirzepatyd w tym zakresie [ADA 2023, ADA EASD 2022].

Szczegółowy algorytm leczenia u chorych z DM2 zawarty w wytycznych *ADA 2023* oraz *ADA EASD 2022* przedstawiono na rysunkach poniżej.

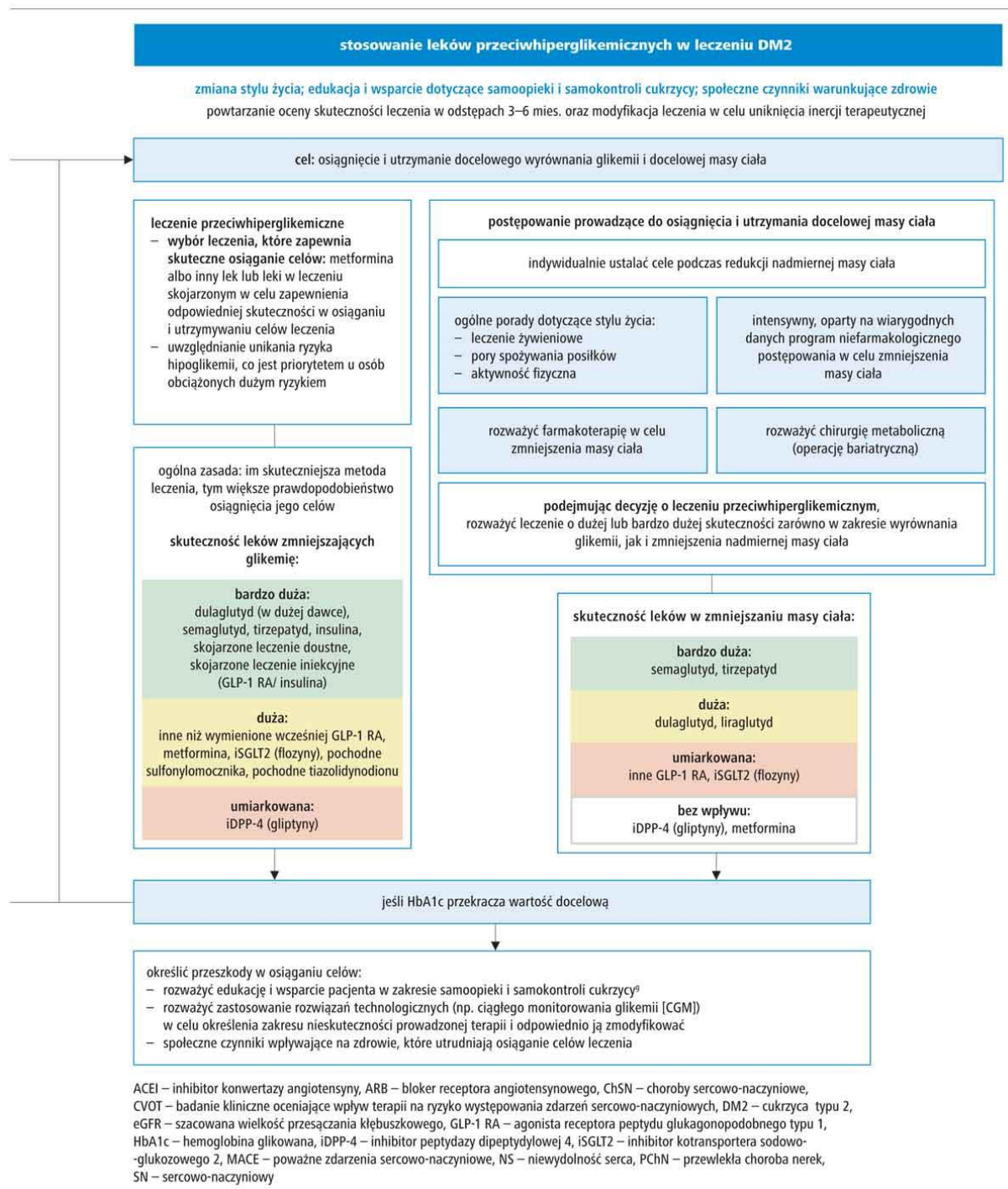
Rysunek 3.

Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 według wytycznych ADA 2023 oraz ADA/EASD 2022



Źródło: Czupryniak 2022

Rysunek 4.
Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 według wytycznych ADA 2023 oraz ADA/EASD 2022 – cd.



Zgodnie z wytycznymi *AACE 2023/2022* oraz *NICE 2022* wybór terapii przeciwhiperглиkemicznej powinien być ściśle zindywidualizowany oraz uwzględniać docelowe wartości glikemii (w tym unikanie hipoglikemii) a także choroby związane z układem sercowo-naczyniowym, nerkami i wątrobą oraz redukcję nadmiernej masy ciała.

Według wytycznych *AACE 2023/2022* oraz *NICE 2022* u chorych na DM2 bez ustalonego lub wysokiego ryzyka miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek jako lek pierwszego wyboru należy zastosować algorytm kontroli glikemii zorientowany na poziom glukozy, po którym zaleca się zastosowanie metforminy [AACE 2023/2022, NICE 2022]. W przypadku przeciwwskazania do stosowania MET lub jej nietolerancji zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów DPP-4/pioglitazonu/SU/inhibitorów SGLT-2 [NICE 2022]. **U chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od kontroli glikemii zaleca się leczenie za pomocą agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2 o udowodnionej korzyści kardio- i nefroprotekcynnej.** W przypadku konieczności intensyfikacji leczenia przeciwhiperглиkemicznego, u większości chorych należy zastosować agonistę receptora GLP-1 lub insulinę. Gdy nadal nie jest osiągnięta odpowiednia kontrola glikemii, zaleca się dalszą intensyfikację leczenia polegającą na stosowaniu insuliny bazowej lub leczenia skojarzonego za pomocą insuliny i agonisty receptora GLP-1 [AACE 2023/2022, NICE 2022].

W dokumencie AACE z 2023 roku² nadal kładzie się nacisk na modyfikację stylu życia oraz leczenia nadwagi/otyłości jako kluczowych filarów leczenia stanu przedcukrzycowego i cukrzycy. Ponadto podkreślone zostało znaczenie odpowiedniego postępowania w przypadku miażdżycowych czynników ryzyka, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. W wytycznych AACE skupiono się również na nowym podejściu do wyboru leków przeciwhiperглиkemicznych, polegającym na uwzględnieniu oprócz odpowiedniej kontroli glikemii również powikłań związanych z leczeniem [AACE 2023].

Zgodnie z wytycznymi *CDA 2020*, *RACGP 2020*, *WHO/IDF 2020* leczeniem I wyboru jest monoterapia metforminą. Na kolejnych etapach leczenia, należy wziąć pod uwagę ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego oraz zastosować leczenie skojarzone

² Opublikowana w 2023 roku aktualizacja opiera się na poprzednich wersjach algorytmu i uwzględnia podejście zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej AACE z 2022 r.

z metforminą. Do najczęściej stosowanych w leczeniu skojarzonym z MET leków przeciwhiperlikemicznych należą:

- inhibitory DPP-4;
- **inhibitory SGLT-2;**
- agoniści GLP-1;
- pochodne SU;
- pioglitazon.

Podsumowując, zgodnie z najnowszymi zaleceniami PTD u chorych z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych **inhibitorów SGLT-2** i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. U chorych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć agonistów GLP-1 oraz flozyny. Wczesna terapia skojarzona MET i/lub niektórymi flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego chorego niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [PTD 2023]. Również zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują jak istotne jest stosowanie leczenia z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 z inhibitorami SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z wartością HbA_{1c} powyżej wartości docelowych [ADA 2023/ADA EASD 2022].

Szczegółowy opis wytycznych zawiera poniższa tabela.

Tabela 7.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
PTD 2023	<p><u>Cele ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c} ≤7% (53 mmol/mol) [A]; <p><u>Cele indywidualne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c} ≤6,5% (48 mmol/mol) – m.in. w przypadku krótkotrwałej DM2 (<5 lat); HbA_{1c} ≤8,0% (64 mmol/mol) – w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi; jeżeli u chorego na cukrzycę w wieku >65. r.ż. przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA_{1c} ≤7%. <p>Farmakoterapii w cukrzycy typu 2 powinna towarzyszyć kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe oraz zaplanowana aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy chorego, w tym jego priorytety, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne [E].</p> <p>Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanego celu glikemicznego oraz masy ciała [B]. Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z chorym i po uzyskaniu jego akceptacji [E]. Współczesna opieka diabetologiczna wymaga kompetencji personelu lekarskiego, pielęgniarek prowadzących edukację lub edukatorów, dietetyków. Opieka powinna być skoncentrowana na osobie z cukrzycą, z uwzględnieniem jego indywidualnej sytuacji, potrzeb i preferencji. Konieczne jest także współdziałanie specjalistów z pokrewnych dziedzin ze względu na multidyscyplinarny charakter późnych powikłań cukrzycy i schorzeń współistniejących [B]. Wszyscy chorzy z cukrzycą powinni być edukowani w zakresie ogólnych zasad prawidłowego żywienia w cukrzycy przez osoby do tego uprawnione (lekarz, dietetyk, pielęgniarka diabetologiczna, edukator diabetologiczny) z wykorzystaniem różnych metod i technik, w tym także telemedycyny. Szczegółowe zalecenia dietetyczne powinny być indywidualizowane w zależności od potrzeb i możliwości chorego [A]. Wysiłek fizyczny — ze względu na wielokierunkowe korzyści, jakie przynosi jego wykonywanie — jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy, w celu uzyskania optymalnego efektu wysiłek fizyczny powinien być regularny, podejmowany co najmniej co 2–3 dni, jednak najlepiej codziennie [A].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<p>Farmakologiczne obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu DM2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).</p> <p>Obniżanie hiperglikemii odbywa się poprzez korektę obu mechanizmów patogenetycznych DM2, czyli insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny. Leczenie DM2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego chorego wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3-4 miesiącach do kolejnego etapu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. • jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności MET, inhibitory SGLT-2 (flozyny) oraz agonistów receptora GLP-1. U chorych z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotektoryjny leków [A]: <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory SGLT-2 (flozyny) i agonisty receptora GLP-1 – preferowane u chorych z PChN/chorobami sercowo-naczyniowymi/licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi lub • agonisty PPAR-γ, tj. pioglitazon oraz saksagliptyna – nie należy ich stosować u osób z niewydolnością serca. • zaleca się modyfikację stylu życia polegającą na zmniejszeniu kaloryczności posiłków oraz zwiększeniu aktywności fizycznej do minimum 30–45 minut na dobę w celu redukcji masy ciała; • terapia skojarzona w świeżo rozpoznanej cukrzycy: decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana w przypadku udokumentowanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek lub współistnieniu wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także przy nasilonej hiperglikemii (HbA_{1c} > 8,5%). U chorych z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1; • skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania. <p>Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego poziomu HbA_{1c}, należy dodać drugi lek doustny. Decyzji tej nie należy odwlekać na okres dłuższy niż 3-4 miesiące [A].</p> <p><u>Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: <ul style="list-style-type: none"> • MET lub; • inhibitora SGLT-2 lub

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub • pochodnych SU lub • agonisty PPAR-γ. <p>U chorych z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 [A].</p> <p>U chorych z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1 [A].</p> <p>U chorych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, a w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona MET i/lub niektórymi flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego chorego niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [A].</p> <p>Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-γ.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup³: <ul style="list-style-type: none"> • MET; • inhibitory SGLT-2; • lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1); • pochodne SU; • agonista PPAR-γ.

³ Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach, co na wcześniejszym etapie oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperglikemicznych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<p><u>Intensyfikacja insulinoaterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą [B]; ▪ modyfikacja stylu życia i insulinoaterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długo działający, analog ultradługodziałający); różne modele] z kontynuacją MET oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości; ▪ modyfikacja stylu życia i insulinoaterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją MET oraz innych leków doustnych (inkretyny, pioglitazonu, lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała. <p>U chorych, którzy pierwszy raz stosują leki w postaci iniekcji np. z wykorzystaniem insuliny bazowej lub agonisty receptora GLP-1, intensyfikację leczenia można przeprowadzić za pomocą terapii skojarzonej – w stałych proporcjach insulina bazowa i agonista receptora GLP-1.</p> <p>W przypadku dalszego braku osiągnięcia docelowych wartości HbA_{1c} należy przejść do uproszczenia modelu leczenia przeciwhiperqlikemicznego (simplifikacja):</p> <p>Jeżeli HbA_{1c} wciąż osiąga wartość powyżej celu należy zastosować insulinę bazową (jeżeli nie została wcześniej wdrożona) lub insulinoaterapię złożoną w terapii skojarzonej z lekami doustnymi lub agonistami GLP-1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wielu chorych niezbędne jest zmniejszenie złożoności leczenia oraz obciążenia związanego z leczeniem, zwłaszcza w odniesieniu do insuliny. Należy rozważyć złagodzenie norm poziomu cukru we krwi, szczególnie u chorych: z wysokim ryzykiem hipoglikemii, z zaburzeniami poznawczymi, niestosujących się do zaleceń lekarza, z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia oraz u chorych, którzy doświadczyli negatywnych skutków związanych z leczeniem wpływających na jakość życia; • odpowiednim postępowaniem jest ponadto zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny oraz dawki insuliny za pomocą indywidualnie dobranej terapii skojarzonej z lekami przeciwhiperqlikemicznymi nieinsulinowymi.
ESC 2023 ⁴	<p><u>Chorzy z nadwagą lub otyłością i cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się, aby osoby z nadwagą lub otyłością dążyły do zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli metabolicznej i ogólnego profilu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A]; • U chorych należy rozważyć stosowanie leków obniżających stężenie glukozy, które wpływają także na utratę masy ciała (np. agoniści receptora GLP-1) [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: B];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> Operację bariatryczną należy rozważyć u chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka z BMI ≥ 35 kg/m² (\geq klasa II), gdy wdrożone zmiany stylu życia oraz włączenie leków zmniejszających masę ciała nie prowadzi do utrzymania utraty masy ciała [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: B]; <p><u>Chorzy z ryzykiem rozwoju ASCVD i cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach dla układu sercowo-naczyniowego są zalecane u chorych z DM2 i ASCVD w celu zmniejszenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego lub docelowego stężenia HbA_{1c} i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków obniżających stężenie glukozy [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A]; U chorych z DM2 bez ASCVD i ciężkiego uszkodzenia narządów docelowych (ang. <i>target-organ damage</i>), ale z obliczonym 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym wynoszącym $\geq 10\%$ można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT-2 lub agonistą receptora GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [klasa zalecenia: IIb, poziom dowodów: C]; Agoniści receptora GLP-1 o udowodnionych korzyściach dla układu sercowo-naczyniowego są zalecane u chorych z DM2 i ASCVD w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego lub docelowego poziomu HbA_{1c} i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków obniżających stężenie glukozy [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A]; U chorych z ryzykiem rozwoju ASCVD zaleca się zastosowanie leków obniżających stężenie glukozy i charakteryzujących się udowodnionymi korzyściami dla układu sercowo-naczyniowego, a następnie leków o udowodnionym bezpieczeństwie dla układu sercowo-naczyniowego zamiast leków bez udowodnionych korzyści/bezpieczeństwie dla układu sercowo-naczyniowego [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: C]; W przypadku konieczności dodatkowej kontroli glikemii u chorych z DM2 i ASCVD należy rozważyć zastosowanie metforminy [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: C]; W przypadku konieczności dodatkowej kontroli glikemii u chorych z DM2 i ASCVD bez niewydolności serca można rozważyć zastosowanie pioglitazonu [klasa zalecenia: IIb, poziom dowodów: B]; <p><u>Chorzy z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, w tym podwyższonym stężeniem LDL i cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, z utrzymującym się wysokim stężeniem LDL (powyżej wartości docelowej pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny, w skojarzeniu z ezetymibem lub u chorych z nietolerancją statyny) zaleca się zastosowanie inhibitorów PCSK9 [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A];

⁴ W ramach opisu wytycznych ESC 2023 przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego chorych z cukrzycą oraz ryzykiem sercowo-naczyniowymi/chorobami sercowo-naczyniowymi

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: B]; • Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: C]; • U chorych z hipertriglicerydemią można rozważyć stosowanie ikozapentu etylowego w dużych dawkach (2 g na dobę) w skojarzeniu ze statyną [klasa zalecenia: IIb, poziom dowodów: B]; <p><u>Chorzy z cukrzycą, wymagający leczenia przeciwzakrzepowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg raz na dobę po zastosowaniu odpowiedniej dawki obciążającej (np. 600 mg lub co najmniej 5 dni leczenia podtrzymującego) jako uzupełnienie terapii kwasem acetylosalicylowym przez 6 miesięcy po zabiegu wszczepienia stentu do tętnic wieńcowych u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym, niezależnie od typu stentu, chyba że wskazany jest krótszy okres ze względu na ryzyko lub wystąpienie zagrażającego życiu krwawienia [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A]; • U chorych z cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym, leczonych podwójną terapią przeciwplateletową (ang. <i>dual antiplatelet therapy</i>) i poddanych zabiegowi pomostowania tętnic wieńcowych (ang. <i>Coronary artery bypass graft</i>) zaleca się wznowienie stosowania inhibitora receptora P2Y12 tak szybko, jak to uznano za bezpieczne po operacji i kontynuowanie jego przyjmowania do 12 miesięcy [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: C]; • Dodanie bardzo małej dawki rywaroksabanu do małej dawki kwasu acetylosalicylowego w celu długoterminowej profilaktyki wystąpienia ciężkich zdarzeń naczyniowych, należy rozważyć u chorych z cukrzycą i przewlekłym zespołem wieńcowym lub chorobą tętnic obwodowych bez wysokiego ryzyka krwawienia [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: B]; • U chorych z ostrym zespołem wieńcowym lub przewlekłym zespołem wieńcowym i cukrzycą poddawanych zabiegowi implantacji stentu wieńcowego i mających wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego należy rozważyć przedłużenie potrójnej terapii kwasem acetylosalicylowym w małej dawce, kłopidogrelem i doustnymi antykoagulantami do 1 miesiąca, jeśli ryzyko zakrzepowe przeważa nad ryzykiem krwawienia u danego chorego [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: C]; • U chorych z ostrym zespołem wieńcowym lub przewlekłym zespołem wieńcowym i cukrzycą poddawanych zabiegowi implantacji stentu wieńcowego i mających wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego można rozważyć przedłużenie potrójnej terapii kwasem acetylosalicylowym w małej dawce, kłopidogrelem i doustnymi antykoagulantami do 3 miesięcy, jeśli ryzyko zakrzepowe przeważa nad ryzykiem krwawienia u danego chorego [klasa zalecenia: IIb, poziom dowodów: C]; • W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku stosowania pojedynczego leku przeciwpłytkowego lub przeciwzakrzepowego należy rozważyć stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia u danego chorego [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: A]; W przypadku stosowania kłopidogrelu nie zaleca się stosowania omeprazolu i esomeprazolu w celu ochrony żołądka [klasa zalecenia: III, poziom dowodów: B]; <p><u>Chorzy z chorobą wieńcową i cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych z ostrym zespołem wieńcowym i z utrzymującą się hiperglikemią należy rozważyć leczenie obniżające stężenie glukozy, oraz jednoczesną redukcję ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: C]; <p><u>Chorzy z niewydolnością serca (lub bez niej) i DM2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się zmianę leczenia obniżającego stężenie glukozy z leków bez udowodnionych korzyści/bezpieczeństwa dla układu sercowo-na leki o udowodnionych korzyściach dla układu sercowo-naczyniowego [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: C]; Antagoniści GLP-1 (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd, dulaglutyd, efpeglenatyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i powinny być rozważane w leczeniu obniżającym stężenie glukozy u chorych z DM2 z ryzykiem rozwoju niewydolności serca lub z niewydolnością serca [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: A]; Insuliny bazowe (glargine i degludec) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i powinny być rozważane w leczeniu obniżającym stężenie glukozy u chorych z DM2 z ryzykiem rozwoju niewydolności serca lub z niewydolnością serca [klasa zalecenia: IIa, poziom dowodów: B]; <p><u>Chorzy z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) [klasa II-IV wg NYHA] oraz cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna lub sotagliflozyna) są zalecane u wszystkich chorych z HFrEF i DM2 w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A]; Zaleca się zastosowanie strategii wczesnego rozpoczynania leczenia opartego na dowodach naukowych (inhibitory SGLT-2, inhibitory receptora angiotensyny-neprylizyny/inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-blokery, antagoniści receptora mineralokortykoidowego), z szybkim zwiększaniem dawki do dawek docelowych zdefiniowanych w badaniach [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: B]; <p><u>Chorzy z niewydolnością serca i zwiększoną frakcją wyrzutową lewej komory (>40%) oraz cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecane jest zastosowanie empagliflozyny lub dapagliflozyny w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
<p>ADA 2023/ ADA EASD 2022</p>	<p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} <7% (53 mmol/mol) – większość dorosłych niebędących w ciąży, bez znaczących objawów hipoglikemii [A]; • HbA_{1c} <8% (64 mmol/mol) – chorzy z ograniczoną spodziewaną długością życia, u których szkody wynikające z leczenia są większe niż korzyści [B]. <p>Główne cele leczenia cukrzycy typu 2 (zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych oraz optymalizacja jakości życia) mogą być osiągnięte dzięki jednoczesnemu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wprowadzeniu skutecznych zmian prozdrowotnych dotyczących stylu życia; • dążeniu do redukcji nadmiernej masy ciała; • stosowaniu leków kardio- i nefroprotektoryjnych (głównie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1). <p>W wytycznych podkreślono, że postępowanie w zakresie cukrzycy typu 2 powinno być ściśle zindywidualizowane i uwzględniać potrzeby, możliwości oraz preferencje chorego. Należy również mieć na uwadze zwalczanie inercji terapeutycznej, które można osiągnąć poprzez ocenę skuteczności i trwałości leczenia nie rzadziej niż co 6 miesięcy (preferowane co 3 miesiące).</p> <p>Najważniejsze zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z rozpoznaną DM2 należy wdrożyć zdrowy styl życia, odpowiednią dietę oraz edukować chorego w zakresie kontroli glikemii. Terapia farmakologiczna powinna być dobrana indywidualnie do danego chorego uwzględniając choroby współtowarzyszące oraz cele leczenia [A]; • schematy leczenia dorosłych chorych z DM2 i ustalonym/wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego powinny obejmować leki, zmniejszające ryzyko sercowo-nerkowe [A]; • należy rozważyć leczenie farmakologiczne, które zapewni odpowiednią skuteczność w osiąganiu i utrzymywaniu celów leczenia, takie jak metformina lub inne środki farmakologiczne, w tym terapia skojarzona [A]; • dążenie do odpowiedniej masy ciała jest ważnym i nieodłącznym elementem leczenia hiperglikemicznego [A]; • terapia MET powinna być kontynuowana po rozpoczęciu insulinoterapii (o ile nie jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana), w celu zapewnienia stałej korzyści w zakresie kontroli glikemii i zaburzeń metabolicznych [A]; • u niektórych chorych, w momencie rozpoczęcia leczenia, wczesna terapia skojarzona może wydłużyć czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia [A];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • wczesne włączenie insuliny należy rozważyć, w przypadku dowodów na katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom HbA_{1c} oraz stężenie glukozy są bardzo wysokie – odpowiednio >10% (86 mmol/mol) oraz ≥300mg/dl (16,7mmol/l) [E]; • wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. Należy uwzględnić choroby współtowarzyszące dotyczące układu krążenia i nerek, skuteczność leczenia, ryzyko hipoglikemii, wpływ leków na masę ciała, koszty terapii i jej dostępność oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych a także indywidualne preferencje chorego [E]; • chorzy na DM2 z u utrwaloną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego/wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym, utrwaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca powinni być leczeni inhibitorem SGLT-2 i/lub agonistą receptora GLP-1 o udowodnionej korzyści w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA_{1c} i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danego chorego [A]; • gdy jest to możliwe, zamiast insuliny preferowane jest leczenie agonistą receptora GLP-1 [A]; • w przypadku leczenia insuliną, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 ze względu na większą skuteczność, trwałość efektu leczenia oraz korzyści w zakresie redukcji masy ciała i hipoglikemii [A]; • nie należy opóźniać zaleceń dotyczących intensyfikacji leczenia u osób, które nie osiągają założonych celów leczenia [A]; • przyjmowana przez chorego terapia, powinna być oceniana w regularnych odstępach czasu (co 3-6 mies.) i w razie potrzeby korygowana w celu uwzględnienia specyficznych czynników wpływających na wybór leczenia [E]. <p>Szczegółowe zalecenia obejmują następujące postępowanie:</p> <p><i>U chorych z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową oraz dużym ryzykiem sercowo-naczyniowych decyzję dotyczącą zastosowania agonisty GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 należy podejmować niezależnie od stosowania MET.</i></p> <p>Cel – zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <p><u>Chorzy z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego /wysokim ryzykiem sercowo-nerkowym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ należy zastosować agonistę receptora GLP-1 o udowodnionym korzystnym wpływie w zakresie choroby sercowo-naczyniowej lub; ○ należy zastosować inhibitor SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływie w zakresie choroby sercowo-naczyniowej; <p><u>Chorzy z niewydolnością serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ należy zastosować inhibitor SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływie w zakresie niewydolności serca; <p><u>Chorzy z przewlekłą chorobą nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane jest zastosowanie inhibitorów SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie przewlekłej choroby nerek lub;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> o można rozważyć zastosowanie agonistów GLP-1 o udowodnionym korzystnym wpływie w zakresie choroby sercowo-naczyniowej, jeśli inhibitory SGLT-2 są nietolerowane lub przeciwwskazane. <p>Cel – osiągnięcie i utrzymanie docelowego poziomu glikemii i docelowej masy ciała:</p> <p><u>Leczenie przeciwhiperglykemiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o należy zastosować MET albo inny lek lub leki w leczeniu skojarzonym, które zapewnią osiągnięcie i utrzymanie odpowiedniej glikemii. Zalecane terapie (z uwzględnieniem skuteczności w zakresie obniżania stężenia glukozy): <ul style="list-style-type: none"> • dulaglutyd, semaglutyd, tirzepatyd, insulina, leczenie skojarzone agonisty receptora GLP-1 i insuliny w postaci doustnej lub podskórnej (bardzo duża skuteczność); • agonista receptora GLP-1 (niewymieniony wyżej), MET, inhibitor SGLT-2, SU, TZD (duża skuteczność); • inhibitor DPP4 (umiarkowana skuteczność). <p><u>Postępowanie prowadzące do redukcji masy ciała:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o należy ustalić indywidualne cele terapeutyczne, w tym rozważyć zastosowanie leków umożliwiających redukcję masy ciała lub rozważyć leczenie chirurgiczne otyłości. Podejmując decyzję o leczeniu przeciwhiperglykemicznym, zaleca się wybranie leku o dużej lub bardzo dużej skuteczności w zakresie obniżania stężenia glukozy oraz redukcji masy ciała spośród: <ul style="list-style-type: none"> • semaglutyd, tirzepatyd (bardzo duża skuteczność); • dulaglutyd, liraglutyd (duża skuteczność); • agonista GLP-1 (niewymieniony wyżej), inhibitor SGLT-2 (umiarkowana skuteczność); • inhibitor DPP-4, MET (brak wpływu na redukcję masy ciała). <p><i>W przypadku wartości HbA_{1c} powyżej wartości docelowej:</i></p> <p>Cel – zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <p><u>Chorzy z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego/wysokim ryzykiem sercowo-nerkowym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych przyjmujących agonistę receptora GLP-1 należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy, a u chorych przyjmujących inhibitor SGLT-2 – dodanie agonisty receptora GLP-1; • należy rozważyć dodanie pochodnej TZD. <p><u>Chorzy z przewlekłą chorobą nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych przyjmujących inhibitor SGLT-2 należy rozważyć dołączenie agonisty receptora GLP-1, a u chorych przyjmujących agonistę receptora GLP-1 – dodanie inhibitora SGLT-2. <p>W przypadku dalszych trudności z osiągnięciem poziomu HbA_{1c} należy::</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapewnić choremu wsparcie i edukować w zakresie samokontroli glikemii (ang. <i>diabetes self-management education and support</i>);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> rozważyć zastosowanie systemu do ciągłego monitorowania stężenia glukozy (ang. <i>Continuous Glucose Monitoring</i>) w celu zindywidualizowania i dostosowania terapii; zidentyfikować społeczne uwarunkowania zdrowotne (ang. <i>social determinants of health</i>) w celu osiągnięcia założonych celów terapeutycznych. <p><u>Najważniejsze zalecenia dotyczące insulinoaterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przed rozpoczęciem leczenia insuliną, należy rozważyć możliwość zastosowania agonistów receptora GLP-1; jeśli konieczna jest insulinoaterapia, zaleca się rozpoczęcie od insuliny bazowej i stopniowe zwiększanie dawki w odpowiednim czasie, dostosowując ją, aby osiągnąć spersonalizowany docelowy poziom glukozy na czczo, ustalony indywidualnie dla danego chorego; po wprowadzeniu insulinoaterapii należy nadal kontynuować przyjmowanie innych leków obniżających poziom glukozy o działaniu kardio- i nefroprotekcijnym oraz metforminy; w przypadku braku osiągnięcia docelowych wartości glukozy i gdy insulinoaterapia jest najlepszym rozwiązaniem dla danego chorego, nie należy zwlekać z jej wprowadzeniem.
<p>AACE 2023/2022</p>	<p>Zasady kompleksowego postępowania w DM2 obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> modyfikację stylu życia, która stanowi podstawę całej terapii; utrzymanie lub osiągnięcie optymalnej masy ciała; wybór terapii przeciwhiperqlikemicznej powinien uwzględniać docelowe wartości glikemii (przede wszystkim skupić się na unikaniu hipoglikemii), obecność miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego (ASCVD, ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>), zastoinowej niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek (PChN), nadwagę/otyłość i obecność niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby; wybór terapii obejmuje ponadto kwestie dostępności do leczenia; optymalny poziom hemoglobiny glikowanej wynosi $\leq 6,5\%$ lub jest tak bliski normie, jak jest to bezpieczne i osiągalne dla większości chorych⁵;

⁵ Docelową wartość HbA_{1c} należy ustalić indywidualnie u osób chorych na DM2 i ASCVD lub u osób z wysokim ryzykiem ASCVD, przy czym docelowa wartość HbA_{1c} wynosi $\leq 6,5\%$, jeśli można ją osiągnąć w sposób kontrolowany i bezpieczny. Należy wziąć pod uwagę oczekiwaną długość życia, czas trwania choroby,

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się ustalenie zindywidualizowanych docelowych wartości glikemii – HbA_{1c}, wskaźnik kontroli glikemii (ang. <i>Glucose Management Indicator</i>), czas w zakresie docelowym (ang. <i>time in range</i>), stężenie glukozy we krwi na czczo (ang. <i>fasting blood glucose</i>), poposiłkowe stężenie glukozy (ang. <i>postprandial glucose</i>); • rolą lekarzy jest ciągła ocena leczenia podczas każdej wizyty, najlepiej po ≤3 miesiącach oraz rozważenie wprowadzenia zmian terapeutycznych w celu szybszego osiągnięcia odpowiedniej kontroli glukozy, lipidów i ciśnienia tętniczego; • ciągły monitoring glikemii (CGM, ang. <i>continuous glucose monitoring</i>) jest wysoce zalecany, aby pomóc osobom z cukrzycą w bezpiecznym osiąganiu celów terapii. CGM zapewnił znaczny postęp w leczeniu osób ze wszystkimi postaciami cukrzycy. W przypadku osób z DM2 i stosujących insulinę bazową badania kliniczne wykazały, że wprowadzenie CGM wiąże się ze zmniejszeniem hipoglikemii, w tym jej ciężkich epizodów; • w celu zapewnienia kompleksowej opieki należy odpowiednio zarządzać leczeniem chorób współistniejących. <p>Zindywidualizowana farmakoterapia dla chorych z DM2 powinna być zlecana na podstawie dowodów na korzyści, które obejmują obniżenie poziomu glukozy, unikanie hipoglikemii i przyrostu masy ciała oraz zmniejszenie ryzyka sercowo-nerkowego wśród chorych [siła rekomendacji: A; BEL 1];</p> <p>Osoby z DM2 oraz ich opiekunowie z ramienia ochrony zdrowia powinni podejmować wspólne decyzje skoncentrowane na chorym, które powinny dotyczyć precyzyjnego ustalenia celów terapii i leczenia, a także schematu monitorowania poziomu glukozy [siła rekomendacji: B; BEL 2];</p> <p>Zmiana w zakresie stylu życia jest niezbędnym fundamentem zarządzania osobami ze stanem przedcukrzycowym i DM2. Chociaż określenie interwencji dotyczącej stylu życia jest często używane w odniesieniu do odżywiania, utraty wagi i ćwiczeń fizycznych, kompleksowy plan powinien również obejmować ocenę, doradztwo i interwencję w zakresie higieny snu i zaburzeń snu, promowanie zdrowych nawyków</p>

obecność lub brak powikłań mikro- i makronacyniowych, czynniki ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, inne choroby współistniejące i ryzyko hipoglikemii, a także stan poznawczy i psychiczny. Nowsze leki przeciwhiperglikemiczne, takie jak agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 wiążą się z niższym ryzykiem hipoglikemii, chyba że są stosowane z SU, glinidami i/lub insuliną. Mniej rygorystyczne cele HbA_{1c} (7%-8%) należy przyjąć u osób z ciężką hipoglikemią w wywiadzie, z brakiem świadomości występowania hipoglikemii, ograniczoną oczekiwaną długością życia, zaawansowaną chorobą nerek, rozległymi chorobami współistniejącymi lub długotrwałą cukrzycą, u których osiągnięcie docelowej wartości HbA_{1c} było trudne do osiągnięcia pomimo intensywnych wysiłków, o ile dana osoba pozostaje wolna od objawów związanych z hiperglikemią

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<p>wykraczających poza dietę, w tym umiarkowane spożycie alkoholu i zaprzestanie palenia tytoniu, a także monitorowanie zaburzeń nastroju, które mogą wpływać na powodzenie we wprowadzaniu trwałych zmian.</p> <p><u>U osób chorych na DM2, ale bez ustalonego lub wysokiego ryzyka ASCVD/niewydolności serca/udaru/przemijającego ataku niedokrwienego (TIA, ang. <i>transient ischemic attack</i>) /PChN należy zastosować algorytm kontroli glikemii zorientowany na glukozę</u>, w którym po uwzględnieniu interwencji dot. stylu życia zaleca się zastosowanie MET Leczenie MET należy rozpocząć, jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań (np. GFR <30 ml/min/1,73 m²). Aby zmaksymalizować tolerancję, leczenie MET należy rozpoczynać od małej dawki i stopniowo zwiększać dawkę w czasie kilku tygodni do maksymalnej tolerowanej dawki [siła rekomendacji: A; BEL 1].</p> <p><u>U osób chorych na DM2, z ryzykiem ASCVD/niewydolności serca/udaru/TIA/PChN: niezależnie od kontroli glikemii, celów terapeutycznych czy stosowanego leczenia, jeśli istnieje wysokie ryzyko miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, klinicyści powinni zastosować u chorych następujące grupy leków: agonistów receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2 o udowodnionej skuteczności wśród chorych z DM2</u>, którym towarzyszą ww. schorzenia [siła rekomendacji: A; BEL 1];</p> <p>W przypadku chorych z niedawnym rozpoznaniem DM2 i cięższą hiperglikemią (HbA_{1c} ≥7,5%), u których jest mało prawdopodobne osiągnięcie docelowego poziomu hemoglobiny glikowanej za pomocą pojedynczego leku, należy rozważyć wczesną farmakoterapię skojarzoną, zwykle obejmującą MET i inny lek, który nie powoduje hipoglikemii: agonistę receptora GLP-1, inhibitora SGLT-2 lub inhibitora DPP-4 [siła rekomendacji: A; BEL 1];</p> <p>W przypadku chorych z niedawnym rozpoznaniem DM2 i początkowym stężeniem HbA_{1c} >9,0% i/lub 1,5% powyżej wartości docelowej, należy rozpocząć, wraz z modyfikacją stylu życia, podwójną lub potrójną farmakoterapię, zwykle obejmującą MET. Skojarzenie insuliny bazowej z innym lekiem nieinsulinowym jest zalecane, jeśli występują znaczące oznaki lub objawy hiperglikemii, w szczególności obejmujące katabolizm (np. utrata masy ciała), bardzo wysokie stężenie hemoglobiny glikowanej >10% (86 mmol/mol) lub stężenie glukozy we krwi ≥300 mg/dl [16,7 mmol/l] [siła rekomendacji: A; BEL 1];</p> <p>Lekarze klinicyści powinni omówić z chorymi z rozpoznaniem DM2 prawdopodobieństwo, że większość osób z DM2 ostatecznie wymaga połączenia wielu uzupełniających się leków przeciwhiperglikemicznych, oprócz interwencji związanych ze stylem życia, w celu osiągnięcia i utrzymania optymalnej kontroli glikemii [siła rekomendacji: B; BEL 2];</p> <p>Intensyfikacja leczenia:</p> <p>Osoby z DM2, które rozpoczynają leczenie MET, powinny je kontynuować, chyba że wystąpi nietolerancja lub przeciwwskazania. Gdy konieczna jest intensyfikacja leczenia przeciwhiperglikemicznego, do MET należy dodać inne leki [siła rekomendacji: B; BEL 2];</p> <p>Intensyfikacja leczenia przeciwhiperglikemicznego wśród większości chorych z DM2 odbywa się za pomocą agonistów receptora GLP-1 lub insuliny.</p> <p>Jeśli wymagana jest dalsza intensyfikacja, należy przepisać insulinę bazową lub przejść na kombinację insuliny bazowej i agonisty receptora</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<p>GLP-1 [siła rekomendacji: A; BEL 1];</p> <p>Insulina powinna być przepisywana osobom z DM2, gdy terapia przeciwhiperglykemiczna bez insuliny nie pozwala osiągnąć docelowej kontroli glikemii lub gdy u danej osoby występuje objawowa hiperglykemia [siła rekomendacji: A; BEL 1];</p> <p>U osób z DM2, które są leczone insuliną bazową w bolusie, dodanie agonisty receptora GLP-1 lub przejście na kombinację agonista receptora GLP-1 z insuliną bazową lub dodanie inhibitora SGLT-2 lub pramlintydu (rzadziej stosowane) może zmniejszyć hiperglykemię poposiłkową, wartość HbA_{1c} i masę ciała. Agoniści receptora GLP-1 mogą również wpłynąć na zmniejszenie lub zaprzestanie podawania insuliny w bolusie u niektórych osób [siła rekomendacji: A; BEL 1].</p> <p>Jeżeli po intensyfikacji leczenia, nadal nie osiągnięto docelowych wartości HbA_{1c}, zaleca się dalszą intensyfikację insulinoterapii i wykorzystanie CGM.</p>
NICE 2022	<ul style="list-style-type: none"> • po rozpoznaniu DM2, należy omówić i ustalić z chorymi docelowy indywidualny poziom wartości HbA_{1c}. • należy edukować chorego w zakresie stosowania właściwej diety, możliwości redukcji wagi za pomocą operacji bariatrycznej oraz możliwego leczenia farmakologicznego; • u których na DM2 leczonych za pomocą modyfikacji stylu życia i diety w skojarzeniu z jednym lekiem, docelowy poziom HbA_{1c} wynosi 53 mmol/mol (7,0%); • w przypadku braku odpowiedniej kontroli poziomu HbA_{1c} i jego wzrostu ≥ 58 mmol/mol (7,5%), należy wzmocnić porady dotyczące diety, stylu życia i przestrzegania leczenia farmakologicznego oraz wspierać chorego w dążeniu do uzyskania poziomu HbA_{1c} wynoszącego 53 mmol/mol (7,0%). <p><i>I linia leczenia:</i></p> <p>U chorych należy ocenić stan układu sercowo-naczyniowego oraz ustalić, czy występuje przewlekła niewydolność serca lub ASCVD lub wysokie ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej.</p> <p>Na podstawie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>u chorych bez wysokiego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej/ASCVD/przewlekłej niewydolności serca</u> należy zastosować MET o standardowym uwalnianiu; ○ <u>u chorych z przewlekłą niewydolnością serca lub ASCVD</u> należy zastosować inhibitory SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej w skojarzeniu z MET;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej</u> należy zastosować inhibitory SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej w skojarzeniu z MET. ● Podczas rozpoczęcia leczenia terapią skojarzoną MET + inhibitor SGL-2 w I linii leczenia, leki należy przyjąć sekwencyjnie, rozpoczynając od metforminy, a następnie ocenić tolerancję leczenia. Należy rozpocząć stosowanie inhibitora SGLT-2, jeśli potwierdzono tolerancję MET; ● Należy stopniowo zwiększać dawkę MET o standardowym uwalnianiu przez kilka tygodni w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit. W przypadku nietolerancji żołądkowo-jelitowej rozważyć podawanie MET o modyfikowanym sposobie uwalniania. ● Jeśli MET jest przeciwwskazana/nietolerowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>u chorych bez wysokiego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej/ASCVD/przewlekłej niewydolności serca</u> należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ● inhibitor DPP-4 lub ● pioglitazon lub ● SU lub ● inhibitory SGLT-2 – zamiast inhibitora DPP-4, jeśli leki SU lub pioglitazon nie są wskazane. ○ <u>u chorych z przewlekłą niewydolnością serca lub ASCVD</u> należy zastosować inhibitory SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej; ○ <u>u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej</u> należy zastosować inhibitory SGLT-2 z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej; ● Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami SGL-2, należy ocenić czy chory jest w grupie ryzyka wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej np.: <ul style="list-style-type: none"> ○ wcześniej wystąpił epizod cukrzycowej kwasicy ketonowej; ○ stwierdzono zły stan związany z chorobami współistniejącymi; ○ stosowana jest dieta niskowęglowodanowa lub ketogeniczna. <p>Jeśli monoterapia nie prowadzi do skutecznej kontroli HbA_{1c} należy rozważyć dodanie kolejnego leku spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● inhibitora DPP-4 lub ● pioglitazonu lub ● SU lub ● inhibitora SGLT-2 (jest wskazane u chorych z przeciwwskazaniami/nietolerujących pochodnych SU lub u chorych z wysokim ryzykiem hipoglikemii). <p>W przypadku, gdy terapia dwulekowa (MET + inny lek) nie wykazuje skutecznej kontroli HbA_{1c}:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia trójlekowa, dodanie inhibitora DPP-4, pioglitazon lub SU lub inhibitora SGLT-2 (u chorych z przeciwwskazaniami/nietolerującymi pochodnych SU lub u chorych z wysokim ryzykiem hipoglikemii). • rozpoczęcie leczenia insuliną. <p>W przypadku, gdy MET jest nietolerowana lub przeciwwskazana oraz terapia dwulekowa nie wykazuje skutecznej kontroli HbA_{1c}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć leczenie z zastosowaniem insuliny. <p>W przypadku, gdy terapia trójlekowa (MET + 2 inne leki) nie jest skuteczna, tolerowana lub przeciwwskazana, należy rozważyć terapię trójlekową z zamianą 1 leku na agonistę receptora GLP-1 u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z BMI ≥ 35 kg/m² oraz specyficznymi problemami psychologicznymi lub innymi problemami medycznymi związanymi z otyłością lub z BMI < 35 kg/m², dla których stosowanie insuliny miałooby istotny wpływ na życie zawodowe lub redukcja masy ciała przyniosłaby korzyść w odniesieniu do innych schorzeń współistniejących z otyłością. <p><u>Insulinoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych rozpoczynających terapię insuliną, można kontynuować stosowanie MET, jeżeli nie istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja; • insulinoterapia powinna być rozpoczynana od ludzkiej insuliny NPH, stosowanej w 1 lub 2 wstrzyknięciach na dobę; • można rozważyć także jednoczesne stosowanie insuliny NPH oraz insuliny krótko działającej, jako preparaty oddzielne lub mieszanki (dwufazowe) insuliny ludzkiej (zwłaszcza przy wartościach HbA_{1c} $\geq 9\%$); • u części chorych zamiast insuliny NPH można zastosować insulinę glarginę lub detemir; <p>opcję terapeutyczną stanowi również terapia inhibitorem SGLT-2 w skojarzeniu z insuliną.</p>
Li 2021	<p><u>Chorzy z DM2 i bez choroby sercowo-naczyniowej/przewlekłej choroby nerek:</u></p> <p><i>Chorzy z ≤ 3 czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej⁶:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1; <p><i>Chorzy z > 3 czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć stosowanie inhibitorów SGLT-2 (słabe zalecenie) oraz nie zaleca się stosowania agonistów receptora GLP-1;

⁶ Czynniki ryzyka obejmują: wiek > 60 r.ż.; płeć męską; rasę: azjatycką, Afroamerykanie, Hiszpanie; choroby układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek w wywiadzie; aktualne palenie tytoniu; dyslipidemia; niekontrolowane stężenie HbA_{1c} ($> 6,5\%$); niekontrolowane nadciśnienie ($> 140/90$ mm Hg).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<p><u>Chorzy z chorobą sercowo-naczyniową (choroba wieńcowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, udar) lub przewlekłą chorobą nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Można rozważyć stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1 (słabe zalecenie); <p><u>Chorzy z chorobą sercowo-naczyniową oraz przewlekłą chorobą nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT-2 (silne zalecenie) lub alternatywnie agonistów receptora GLP-1 (słabe zalecenie); <p><u>Chorzy dążący do dalszego zmniejszania ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT-2 zamiast agonistów receptora GLP-1 (słabe zalecenie).
CDA 2020	<p>Pierwszym krokiem w celu osiągnięcia pożądanego poziomu HbA_{1c} powinna być modyfikacja stylu życia bez użycia farmakoterapii. W przypadku stężenia HbA_{1c} > 1,5% powyżej normy, należy rozpocząć terapię MET.</p> <p><i>Chorzy z nowo rozpoznaną DM2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych z nowo rozpoznaną DM2 należy wdrożyć zdrowy styl życia [B, 2] oraz można rozważyć zastosowanie monoterapii MET w skojarzeniu z modyfikacją stylu życia (zmiana diety i wdrożenie aktywności fizycznej) [D, konsensus]; u chorych u których po 3 miesiącach terapii polegającej na modyfikacji stylu życia nie udało się osiągnąć docelowej kontroli glikemii należy rozpocząć podawanie terapii antyhiperglikemicznej [A, 1A]; Preferowane jest zastosowanie MET z uwagi na niskie ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała [A, 1A] oraz długie doświadczenie w stosowaniu [D, konsensus]; u chorych z wartością HbA_{1c} ≥1,5% powyżej celu w chwili rozpoznania należy rozpocząć podawanie MET w skojarzeniu z drugim lekiem antyhiperglikemicznym [B,2]; u chorych z dekompenzacją metaboliczną (znaczną hiperglikemią, ketozą oraz niezamierzoną utratą masy ciała) należy rozpocząć insulinoterapię z podawaniem MET lub bez [D; konsensus]. <p>W przypadku braku osiągnięcia docelowego poziomu HbA_{1c} należy przejść do zaawansowanego lub dostosowanego indywidualnie do chorego leczenia DM2.</p> <p>1) U chorych z ASCVD, niewydolnością serca i/lub PChN, leczenie powinno obejmować leki z udowodnionym korzystnym wpływem w zakresie choroby sercowo-naczyniowej oraz nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>chorzy z ASCVD:</u> agonista receptora GLP-1 lub inhibitor SGLT-2 w celu redukcji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> MACE: liraglutyd i dulaglutyd [A, 1A], semaglutyd s.c. [B, 2], empagliflozyna [A, 1A], kanagliflozyna [B, 2]; hospitalizacji z powodu niewydolności serca: empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna [B, 2]; progresji nefropatii: empagliflozyna, kanagliflozyna i dapagliflozyna [B, 2]. <u>chorzy z niewydolnością serca w wywiadzie:</u> <ul style="list-style-type: none"> inhibitor SGLT-2 – jeśli eGFR >30 ml/min/1,73 m²: dapagliflozyna [A, 1A], empagliflozyna i kanagliflozyna [A, 1];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • nie należy stosować TZD i saksagliptyny [A, 1A]; • <u>chorzy z PChN i eGFR >30 ml/min/1,73 m²:</u> inhibitor SGLT-2 w celu redukcji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • progresji nefropatii: kanagliflozyna [A, 1A], empagliflozyna i dapagliflozyna [A, 1]; • hospitalizacji z powodu niewydolności serca: kanagliflozyna, empagliflozyna i dapagliflozyna [A, 1]; • MACE: kanagliflozyna [B, 2], empagliflozyna [C, 3]; • agonista receptora GLP-1 w celu redukcji ryzyka MACE: liraglutyd i semaglutyd [B, 2]. <p>Jeśli docelowe poziomy glikemii nie są osiągnięte wybór leków hipoglikemizujących powinien być zindywidualizowany zgodnie z priorytetami klinicznymi [B, 2]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u chorych ≥ 60 r.ż. z ≥ 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego: <ol style="list-style-type: none"> a) agonista receptora GLP-1 o udowodnionym korzystnym wpływie sercowo-naczyniowym w celu redukcji ryzyka MACE: dulaglutyd [A, 1A], liraglutyd [B, 2], semaglutyd s.c. [C, 2] lub b) inhibitor SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływie na serce i nerki jeśli eGFR >30 ml/min/1,73 m² w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca dapagliflozyna i kanagliflozyna [B, 2] oraz redukcji ryzyka nefropatii kanagliflozyna i dapagliflozyna [C, 3]. 2) jeśli redukcja ryzyka hipoglikemii stanowi priorytet: do leczenia należy dodać inhibitor DPP-4 lub agonistę receptora GLP-1, inhibitor SGLT-2, akarbozę i/lub pioglitazon, których stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii [A, 1A]; 3) jeśli utrata masy ciała jest priorytetem: do leczenia należy dodać agonistę receptora GLP-1 i/lub inhibitor SGLT-2. <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku osiągnięcia docelowej glikemii w czasie stosowania nie insulinowych leków przeciwhiperglykemicznych należy dodać insulinę bazową zamiast insuliny mieszanej lub podawanej tylko w bolusie, jeśli mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii i/lub przyrostu masy ciała jest priorytetem [B,2]; • Długodziałające analogi insuliny (glargine U-100, glargine U-300, detemir, degludec) są preferowane względem insuliny NPH w celu redukcji objawowej i nocnej hipoglikemii [A, 1A]; • U chorych z ≥ 1 czynnikiem ryzyka hipoglikemii preferowana jest insulina degludec lub glargine U-300 zamiast glargine U-100 w celu redukcji całkowitej i nocnej hipoglikemii [B, 2]. <p>W przypadku braku osiągnięcia docelowej glikemii u chorych stosujących insulinę należy dostosować dawkę leczenia i/lub dodać lek przeciwhiperglykemiczny [D, konsensus]:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • agoniści receptora GLP-1 powinni być rozważeni jako terapia uzupełniająca [A, 1A] przed rozpoczęciem podawania insuliny w bolusie lub intensyfikacji leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii z potencjalnymi korzyściami w postaci redukcji masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podaniem insuliny w bolusie [A, 1A]; • inhibitory SGLT-2 należy rozważyć jako terapię uzupełniającą w celu poprawy kontroli glikemii z potencjalnymi korzyściami w postaci redukcji masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii w porównaniu do dodatkowej terapii insuliną [A, 1A]; • inhibitory DPP4 można rozważyć jako terapię uzupełniającą w celu poprawy kontroli glikemii z potencjalnymi korzyściami w postaci mniejszego przyrostu masy ciała i niższego ryzyka hipoglikemii w porównaniu do dodatkowej terapii [B, 2].
RACGP 2020	<p>Wszyscy chorzy powinni być edukowani w zakresie modyfikacji dotyczących wdrożenia zdrowego stylu życia: zdrowej diety, aktywności fizycznej oraz kontroli masy ciała.</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy określić docelowy poziom HbA_{1c} dla danej osoby (zwykle 7,0% (≤53 mmol/mol)) oraz regularnie go weryfikować; • należy przeprowadzić weryfikację efektów zmian w terapii w czasie trzech miesięcy; • należy rozważyć redukcję masy ciała o ≥ 10% w celu zmniejszenia lub zaprzestania przyjmowania leków obniżających stężenie glukozy. Redukcja masy ciała może zostać osiągnięta za pomocą diety niskoenergetycznej lub bardzo niskoenergetycznej, farmakoterapii, chirurgii bariatrycznej. <p><i>Chorzy z nowo rozpoznaną DM2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia [B, 2]; • jeśli docelowe wartości glikemii nie zostaną osiągnięte za pomocą modyfikacji stylu życia w czasie 3 miesięcy, należy rozpocząć terapię obniżającą stężenie glukozy, w celu zmniejszenia ryzyka powikłań naczyniowych [A, 1A]; • monoterapia MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego DM2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana [A, 1A]; • w przypadku przeciwwskazania do stosowania MET lub jej nietolerancji, można rozważyć inne opcje terapeutyczne spośród: <ul style="list-style-type: none"> • SU; • insulina; rzadziej stosowane <ul style="list-style-type: none"> • akarboza; • inhibitory DPP-4; • inhibitory SGLT-2; • TZD; • agoniści receptora GLP-1.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<p>Podczas wyboru II linii leczenia należy wziąć pod uwagę występowanie/ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca, PChN, hipoglikemii oraz profil bezpieczeństwa, przeciwwskazania i koszt leczenia.</p> <p>Należy dodać do MET/innego stosowanego w I etapie leku (jeśli nie osiągnięto docelowej wartości HbA_{1c} w czasie 3-mies.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor SGLT-2; • inhibitor DPP-4; • pochodną SU; • agonistę receptora GLP-1; • insulinę <p>rzadziej stosowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akarboza; • TZD. <p>Podczas wyboru III linii leczenia należy wziąć pod uwagę występowanie/ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca, PChN, hipoglikemii oraz profil bezpieczeństwa, przeciwwskazania i koszt leczenia.</p> <p>Nie zaleca się łączenia agonistów receptora GLP-1 z inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1 z insuliną.</p> <p>Należy zaprzestać stosowania leku II linii, jeśli nie nastąpiła redukcja HbA_{1c} o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na inne korzyści nie dotyczące kontroli glikemii.</p> <p>Należy rozważyć dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitora SGLT-2; • inhibitora DPP-4; • pochodnej SU; • agonisty receptora GLP-1; • insuliny <p>rzadziej stosowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akarboza; • TZD. <p>W przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po 3 etapie leczenia:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych uprzednio leczonych MET + SU + inhibitorem DDP-4 należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 lub zmianę inhibitora DDP-4 na agonistę receptora GLP-1 lub na inhibitor SGLT-2; • u chorych uprzednio leczonych MET + inhibitorem DDP-4 + inhibitorem SGLT-2 należy rozważyć dodanie SU lub insuliny; • u chorych uprzednio leczonych agonistą receptora GLP-1 należy rozważyć dodanie insuliny bazowej lub mieszanki insulin/zastosowanie różnych insulin w jednym preparacie (ang. <i>co-formulated</i>); • u chorych uprzednio leczonych insuliną bazową należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1 lub insulinę w bolusie z jedzeniem lub zmianę insuliny na mieszanke/zastosowanie różnych insulin w jednym preparacie (ang. <i>co-formulated</i>); • należy zaprzestać stosowania leku III linii, jeśli nie nastąpiła redukcja HbA_{1c} o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na inne korzyści, niezwiązane z kontrolą glikemii.
WHO/IDF 2020	<p>Wartości glukozy we krwi zbliżone do normy znacznie zmniejszają ryzyko powikłań mikronaczyniowych. Wadą ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi jest potencjalnie niebezpieczny efekt uboczny leczenia (hipoglikemia). Uznaje się, że przy ustalaniu celów leczenia preferowane jest indywidualne podejście. Chorzy o krótkiej oczekiwanej długości życia oraz chorzy z zaawansowanymi powikłaniami lub poważnymi chorobami współistniejącymi prawdopodobnie nie odniosą korzyści z wysiłków zmierzających do osiągnięcia glikemii zbliżonej do prawidłowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla większości chorych celem leczenia będzie uzyskanie HbA_{1c} na poziomie 7,0% (53 mmol/mol); • dla chorych z ciężką hipoglikemią, zaawansowanymi powikłaniami lub niską oczekiwaną długością życia celem leczenia jest uzyskanie poziomu HbA_{1c} <8% (<64 mmol/mol); • chorzy leczeni MET oraz stosujący odpowiednią dietę i aktywność fizyczną (bardzo niskie ryzyko hipoglikemii) powinni być zachęceni do osiągania niższego docelowego poziomu HbA_{1c}; • jeśli pomiar HbA_{1c} nie jest dostępny lub istnieją obawy co do jego ważności, do oceny leczenia mogą posłużyć wartość glukozy w osoczu na czczo $\leq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) i poposiłkowa wartość glukozy w osoczu $\leq 9,0$ mmol/l (160 mg/dl); • u każdego chorego z nowo rozpoznaną DM2 należy kontrolować stężenie glukozy we krwi według zdefiniowanego wytycznymi protokołu; <p><u>Postępowanie nefarmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • podstawę leczenia DM2 stanowi zdrowa dieta, umożliwiająca osiągnięcie i utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz regularna aktywności fizyczna; • chorym z nadwagą należy zalecić redukcję masy ciała poprzez ograniczenie spożycia kalorii;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> wszystkim chorym należy zalecić regularną codzienną aktywność fizyczną dostosowaną do ich możliwości fizycznych. Większość osób dorosłych powinna angażować się w co najmniej 150 minut aktywności aerobowej o umiarkowanej lub dużej intensywności tygodniowo, rozłożonej na co najmniej 3 dni; wszystkim chorym należy zalecić unikanie palenia tytoniu i szkodliwego spożywania alkoholu. <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MET nie powoduje przyrostu masy ciała oraz hipoglikemii przez co jest zalecana jako początkowe leczenie u chorych, którzy nie osiągają pożądanego poziomu glukozy za pomocą diety i aktywności fizycznej. Dawkę leku należy stopniowo zwiększać zgodnie ze stosowanym protokołem leczenia; pochodne SU drugiej generacji (preferowany gliklazyd) mogą być stosowane jako leczenie pierwszego wyboru, gdy MET jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana. Pochodne SU mogą powodować przyrost masy ciała i hipoglikemię; nie wykazano przewagi innych środków farmakologicznych nad MET lub pochodnymi SU pod względem kontroli glikemii i długoterminowych wyników dotyczących leczenia pierwszego wyboru; leczenie MET przeciwwskazane jest u chorych z przewlekłą chorobą nerek, ciężką niewydolnością wątroby, ostrą niewydolnością serca, niewydolnością oddechową, nadużywających alkoholu, z kwasicą mleczanową w wywiadzie. <p>W przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po monoterapii MET należy zintensyfikować leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane jest dodanie pochodnej SU (preferowany gliklazyd) do terapii MET u chorych z niedostatecznie kontrolowaną glikemią oraz utrzymanie odpowiedniej diety oraz aktywności fizycznej; u chorych z objawami hiperglikemii należy podać pochodną SU lub skierować chorego na leczenie insuliną; hipoglikemia jest możliwym zdarzeniem niepożądanym po leczeniu pochodną SU (częściej w przypadku glibenklamidu niż gliklazytu); glibenklamid nie jest zalecany u chorych w wieku ≥ 60 r.ż., z ciężką chorobą wątroby, chorych u których hipoglikemia stanowi zagrożenie życia (osoby narażone na upadki, osoby z zaburzeniami świadomości po hipoglikemii), chorych prowadzących pojazdy i obsługujących maszyny w ramach wykonywanej pracy. <p>W przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po leczeniu MET i pochodną SU, zaleca się przekierowanie chorego na leczenie insuliną lub dodanie insuliny ludzkiej do doustnych leków przeciwcukrzycowych.</p> <p>Gdy leczenie insuliną jest przeciwwskazane, można dodać inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 lub TZD, jednak terapia tymi lekami nie jest zalecana do rutynowego stosowania ze względu na wysokie koszty (z wyjątkiem inhibitorów SGLT-2).</p>

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

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

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

E – stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

ESC 2023

Klasa zalecenia:

I – dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystne, użyteczne, skuteczne (zalecane lub wskazane);

II – niespójne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury:

- IIa – przewaga dowodów/opinii na korzyść przydatności/skuteczności (należy rozważyć);
- IIb – przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii (można rozważyć);

III – dowody lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura nie jest użyteczna/skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa (nie zaleca się).

Poziom dowodów:

A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;

B – dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych;

C – konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.

ADA 2023

Poziom dowodów

A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólnić, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonego wieloośrodkowego badania klinicznego;
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych;

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonego, jedno- lub wieloośrodkowego badania klinicznego;
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych;

B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru;
- dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych;

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (ang. *case-control*)

C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań::

- dowody z randomizowanych badań klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki;
- dowody z badań obserwacyjnych z dużym prawdopodobieństwem błędu (takich jak seria przypadków, porównania z historyczną grupą kontrolną);
- dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków;

Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem

E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.

Li 2021

Silne zalecenie oznacza, że panel ekspertów uznał wyraźną korzyść ze stosowania określonego leczenia.

Słabe zalecenie oznacza, że panel ekspertów uznał korzyść ze stosowanego leczenia za umiarkowaną.

Eksperci przy formułowaniu zaleceń korzystali z metodologii GRADE.

ADA EASD 2020

Nie podano (Eksperci przy formułowaniu konsensusu korzystali z metodologii GRADE).

RACGP 2020

Siła rekomendacji

A – rekomendacja oparta na podstawie wiarygodnych dowodów;

B – rekomendacja oparta na podstawie dowodów, które w większości są wiarygodne;

C – rekomendacja oparta na podstawie dowodów, co do których należy zachować ostrożność;

D – rekomendacja oparta na podstawie słabych dowodów.

Poziom dowodów

I – dowody z systematycznego przeglądu badań RCT;

II – dowody z badań RCT;

III-1 – dowody z pseudo badań-RCT;

III-2 – dowody z randomizowanych badań eksperymentalnych, badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych;

III-3 – dowody z badań porównawczych bez grup kontrolnych;

IV – serie przypadków.

AACE 2022

Siła rekomendacji:

A – bardzo silna

B – silna

C – słaba

D – pierwotnie oparta na opinii eksperta

Poziom dowodów:

BEL-1 – najwyższy poziom dowodów (ang. *best evidence level*) - 1: dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych lub z metaanalizy badań klinicznych.

3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii zalecanych przez polskie i zagraniczne wytyczne w leczeniu cukrzycy typu 2.

Analizowane terapie obejmują leczenie m.in. metforminą, pochodnymi sulfonylomocznika, inhibitorami α -glukozydazy, inhibitorami DPP-4, inhibitorami SGLT-2, agonistami receptora GLP-1, agonistami PPAR- γ oraz insuliną.

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Technologie medyczne stosowane w terapii cukrzycy typu 2

Terapia ⁷		Finansowanie ⁸
Pochodne biguanidu	metformina (np. Metformax®, Avamina®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: m.in. cukrzyca; poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p>
Pochodne sulfonylomocznika (SU)	gliklazyd (np. Diaprel MR®, Gliclada®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: cukrzyca; poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p>
	glimepiryd (np. Amaryl®, Synglic®)	
	glipizyd (Glipizide BP®)	Brak finansowania
	glibenklamid	Brak finansowania
	glikwidon	Brak finansowania
Inhibitory α -glukozydazy	akarboza (Adeksa®, Glucobay®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: cukrzyca; poziom odpłatności: 30%. <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p>
Inhibitory DPP-4 (gliptyny)	sitagliptyna (Januvia®), Jazeta®, Simlerid®)	Wykaz leków refundowanych A:

⁷ Wskazano przykładowe produkty lecznicze, które są refundowane w cukrzycy.

⁸ Poziom odpłatności dotyczy wskazań obejmujących cukrzycę.

Terapia ⁷		Finansowanie ⁸
	wildagliptyna (Galvus®, Gliptivil®)	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie: W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą u pacjentów 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); poziom odpłatności: 30%. <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p>
	alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna	Brak finansowania
Inhibitory SGLT-2	kanagliflozyna (Invokana®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność ≥ 3 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. poziom odpłatności: 30%. <p>Wykaz leków refundowanych D2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)
	dapagliflozyna (Forxiga®)	
	empagliflozyna (Jardiance®)	
	ertugliflozyna	Brak finansowania
Agoniści receptora GLP-1	dulaglutyd (Trulicity®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
	Semaglutyd (Ozempic®)	

Terapia ⁷		Finansowanie ⁸
		<p>3) obecność ≥ 2 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: 30%. <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p>
	eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd, tirzepatyd	Brak finansowania
Agoniści PPAR- γ , tiazolidynodiony (TZD)	pioglitazon	Brak finansowania
Insulina	Szybko działająca: aspart, glulizyna, lispro (np. NovoRapid®, Humalog®)	<p>Wykaz leków refundowanych A: W zależności od rodzaju insuliny wskazania oraz poziom odpłatności może się różnić.</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazania: m.in cukrzyca; poziom odpłatności: ryczałt lub 30%; <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p> <p>Wykaz leków refundowanych E: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chore w okresie ciąży)</p>
	Krótko działająca: insulina neutralna (np. Humulin R®, Gensulin R®)	
	Średnio długo działająca: ludzka, izofanowa [NPH] (np. Humulin N®, Gensulin N®, Insulatard Penfill®)	
	Długo działająca: glargine, detemir, degludecum (np. Levemir®, Tresiba®)	
	Mieszanki insulinowe (np. NovoMix 30 Penfill®, Humalog Mix25®)	
Terapie dwuskładnikowe		
	metformina + sitagliptyna (np. Eprocliv®, Janumet®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: 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 $HbA_{1c} > 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące). poziom odpłatności: 30%. <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p>
	metformina + dapagliflozyna	Brak finansowania

Terapia ⁷	Finansowanie ⁸
metformina + empagliflozyna	Brak finansowania
metformina + rozyglitazon	Brak finansowania
metformina + saksagliptyna	Brak finansowania
metformina + wildagliptyna (Vimetso®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: 30%. <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p>
sitagliptyna +ertugliflozyna	Brak finansowania
saksagliptyna + dapagliflozyna	Brak finansowania
liksysenatyd + insulina glargine (Suliqua®)	<p>Wykaz leków refundowanych A:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazanie: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z $HbA_{1c} \geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność ≥ 2 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. <ul style="list-style-type: none"> poziom odpłatności: 30%. <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+)</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ*

3.7.3. Aktualna praktyka w Polsce

Leczenie cukrzycy obecnie skupia się na osiągnięciu następujących, podstawowych celów:

- normalizacji masy ciała;
- monitorowaniu i stabilizacji glikemii;
- monitorowaniu czynników ryzyka;
- zapobieganiu powikłań cukrzycy;
- zapewnianiu chorym najwyższej możliwej jakości życia [Raport 2022, Kazimierska 2023].

Prawidłowe stężenie glukozy powinno zostać osiągnięte w taki sposób aby zapewnić skuteczną prewencję rozwoju chorób układu krążenia, niewydolności nerek czy uszkodzenia wzroku z jednoczesną poprawą funkcjonowania chorego. Ważnym elementem terapii jest stosowanie leków, które nie są związane z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii [Raport 2022].

Leczenie cukrzycy przez lata, jak i obecnie, ma charakter etapowy. Przesunięcie leczenia do kolejnego etapu następuje, gdy aktualnie stosowana terapia nie jest skuteczna tj. gdy nie osiągnięto docelowego HbA1c [Raport 2022, NFZ 2019]. Przez lata terapię rozpoczynano od monoterapii metforminą, a następnie w kolejnych etapach do metforminy dołączano pochodną sulfonylomocznika, natomiast dalsze pogorszenie kontroli choroby wskazywało na konieczność wdrożenia insulinoaterapii. Podejście tego typu było uzasadnione brakiem dowodów klinicznych na skuteczność terapii skojarzonej na wczesnych etapach oraz faktem, że stosowanie zarówno pochodnych sulfonylomocznika, jak i insuliny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, zwłaszcza u chorych na wczesnym etapie leczenia cukrzycy [Raport 2022].

Zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 uległy w ostatnim czasie znacznym modyfikacjom i obecnie obejmują m.in.:

- wczesną intensyfikację terapii;
 - stosowanie leczenia skojarzonego na wczesnym etapie choroby – wykazano przewagę stosowania 2 różnych leków przeciwcukrzycowych nad monoterapią metforminą w zakresie skuteczności i trwałości efektu redukującego wartość HbA1c. Dodatkowo ze względu na mnogość mechanizmów prowadzących do powstania cukrzycy
-

uzasadnionym wydaje się wczesne stosowanie leków oddziałujących na różne mechanizmy patofizjologiczne. **Ze względu na potencjalną korzyść w redukcji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, coraz częściej wykorzystywane będzie leczenie skojarzone za pomocą inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1;**

- indywidualizację terapii – badania i doświadczenie kliniczne pokazują, że jeżeli chory z cukrzycą nie zaakceptuje w pełni leczenia, które musi stosować przez wiele lat, nie będzie ono skuteczne (chory będzie np. przerywał terapię) [Raport 2022].

Niezmiennie od lat początek leczenia cukrzycy typu 2 polega na modyfikacji stylu życia chorych, zmniejszeniu kaloryczności posiłków oraz wdrożeniu leczenia farmakologicznego. Metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insulina wykorzystywane od ponad 60 lat są nadal stosowane w praktyce, zmianie ulega natomiast ich miejsce w schemacie leczenia. Dużą zmianę w nowym algorytmie leczenia stanowi dwutorowy schemat postępowania – uwzględniający zarówno odpowiednią kontrolę glikemii, jak i ryzyko sercowo-naczyniowe oraz nadmierną masę ciała. Najnowsze wytyczne *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* z 2023 r. wskazują, iż leczenie cukrzycy można inicjować poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia należy rozważyć metforminę, inhibitory SGLT-2 (flozyny) oraz agonistów receptora GLP-1. Natomiast decyzję o rozpoczęciu terapii skojarzonej (w schemacie powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1) w nowo rozpoznanej cukrzycy należy rozważyć zwłaszcza w przypadku udokumentowanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek lub współistnieniu wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także przy nasilonej hiperglikemii (HbA1c >8,5%) [PTD 2023].

Opcje terapeutyczne dostępne od ponad 20 lat: akarboza (inhibitor alfa-glukozydazy) i pioglitazon (agonista receptora PPAR-γ), nie znalazły szerszego zastosowania, głównie ze względu na swoją niewielką skuteczność (akarboza) i objawy niepożądane (akarboza, pioglitazon) [Raport 2022].

W praktyce klinicznej w Polsce, metformina nadal pozostanie lekiem, od którego najczęściej rozpoczynana jest farmakoterapia. Pochodne sulfonilomocznika, dodawane jako drugie w kolejności leki w skojarzeniu z metforminą, zostają zastępowane inhibitorami SGLT-2, inhibitorami DPP-4 oraz agonistami receptora GLP-1. Warto jednak zaznaczyć, że starsze typy leków doustnych (metformina i pochodne sulfonilomocznika) wciąż cieszą się w Polsce dużą

popularnością, głównie ze względu na ich łatwą dostępność oraz niewielkie koszty terapii. Szacuje się więc, że leki te nadal będą szeroko wykorzystywane w praktyce klinicznej. Przewiduje się również wzrost zastosowania skojarzenia inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 ze względu na możliwość redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Warto również podkreślić, iż do momentu wprowadzenia do leczenia leków inkretynowych i inhibitorów SGLT-2 nie było możliwości dostosowywania terapii do profilu i fenotypu chorego [Raport 2022].

Dalsza intensyfikacja leczenia wymaga wdrożenia terapii trójlekowej z zastosowaniem metforminy i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4). Możliwe jest także skojarzenie metforminy z insuliną bazową. Również w przypadku intensyfikacji leczenia lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1 należy kojarzyć ze sobą trzy, a nawet cztery leki [Raport 2022, PTD 2023].

Na podstawie danych z bazy refundacji aptecznej LEK, spośród wszystkich dostępnych i finansowanych w Polsce grup terapeutycznych w leczeniu cukrzycy, najwięcej chorych korzysta z metforminy, insuliny oraz glikazydu. W sposób szczególny zauważalny jest stale rosnący udział stosowanej metforminy – w 2014 wynosił 72%, natomiast w 2021 roku już 82%. Drugą opcją terapeutyczną jest grupa insulin (insuliny długodziałające, krótkodziałające i inne łącznie). W tym przypadku można zaobserwować trend malejący, oznacza to, że leczenie polskich chorych będzie w przyszłości opierać się na innych opcjach terapeutycznych niż insulinoterapia, będąca kiedyś podstawą leczenia. W 2014 r. z insulin łącznie korzystała 1/3 chorych, w roku sprawozdawczym 2021 udział insulin zmalał do 22%. Kolejną z najbardziej rozpowszechnionych opcji terapeutycznych są pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd), których udziały były zbliżone, a następnie uległy zmniejszeniu (w 2014 roku wyniosły mniej więcej po 22%, natomiast 7 lat później, udział gliklazydu wyniósł 15%, a glimepirydu 11%). Akarboza znalazła się na piątym miejscu rozpowszechnienia w leczeniu cukrzycy (z refundacji skorzystało łącznie 4,3% chorych). Jej udział jednak stopniowo maleje – w 2014 roku akarboza stanowiła 3,7% udziału, natomiast do 2021 roku odsetek ten uległ znaczącemu zmniejszeniu do wartości 1,87% [AWA Maymetsi 2023].

Tabela 9.
Liczba chorych stosujących terapie przeciwhiperglykemiczne, podlegające refundacji w Polsce, na podstawie danych z bazy LEK⁹

	Terapia												Łącznie
	MET	INS	GKZ	GMP	ACR	EMP	DAP	SEM	KAN	DUL	GLP	WIL	
Liczba chorych*	3 940 442	1 227 616	1 111 048	877 176	213 986	68 510	29 484	14 364	12 105	11 898	7 210	1	4 673 405

MET – metformina, INS – insulina, GKZ – gliklazyd, GMP – glimepiryd, ACR – akarboza, EMP – empagliflozyna, DAP – dapagliflozyna, SEM – semaglutyd, KAN – kanagliflozyna, DUL – dulaglutyd, GLP – glipizyd, WIL – wildagliptyna

*nie obejmuje chorych z uprawnieniami dodatkowymi przy realizacji recepty

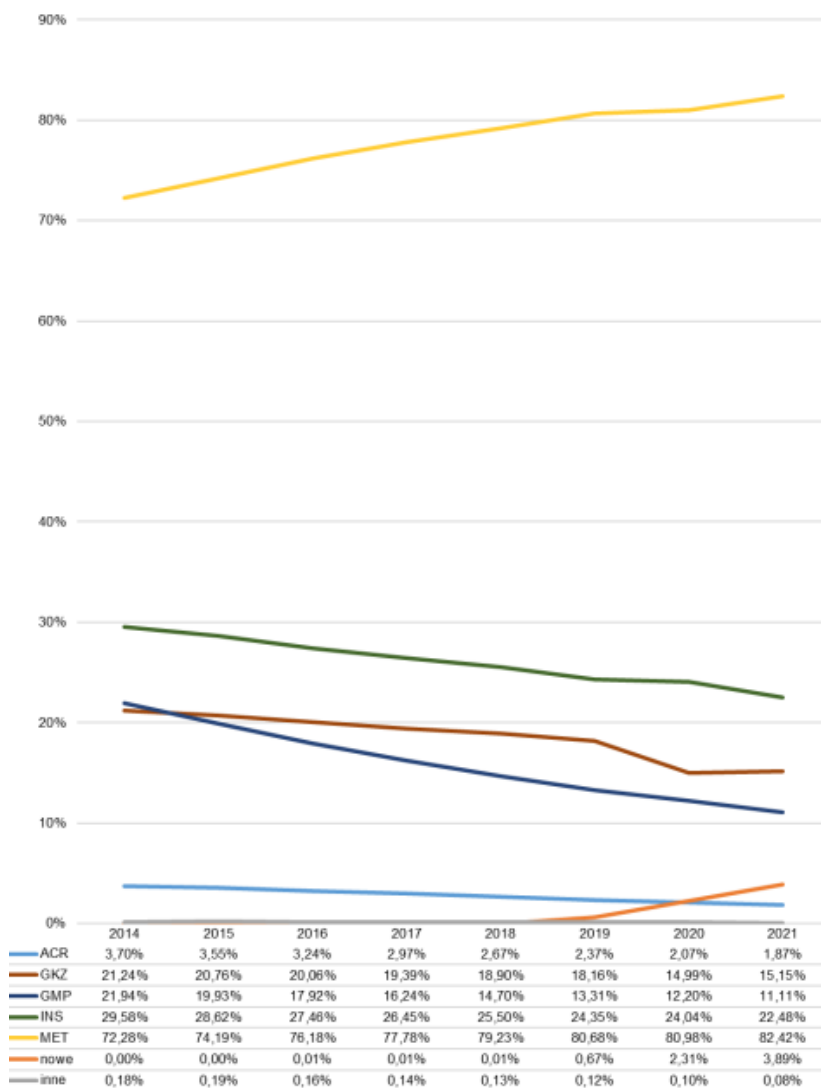
Źródło: AWA Maymetsi 2023 [AWA Maymetsi 2023]

⁹ Zakres danych w bazie LEK obejmuje okres między styczniem 2013 r. a grudniem 2021 r.

Na poniższym wykresie rozpowszechnienia stosowanych terapii w leczeniu cukrzycy, można zauważyć wypłaszczenie w linii trendu metforminy widoczne dla lat 2018-2020 (udział wyniósł mniej więcej 80% z łagodną tendencją wzrostową). Również w przypadku insuliny w latach 2019-2020 nastąpiło wypłaszczenie linii udziałów na poziomie około 13%. Udział gliflozyn oraz agonistów GLP-1 przedstawiono na wykresie jako grupę nowych terapii w leczeniu cukrzycy, aby pokazać jak szybko nowe terapie przejmowały udział – pomijalne udziały notowano dla lat 2014-2018, natomiast od 2019 roku nastąpił istotny wzrost. W 2021 roku udział ten wzrósł około czterokrotnie osiągając poziom rozpowszechnienia 3,9%. W 2020 r. łączny udział nowych technologii przewyższył udział akarbozy. Inne technologie w 2014 roku stanowiły 0,18% udziałów rynku, natomiast w 2021 roku odsetek ten zmniejszył się do 0,08% [AWA Maymetsi 2023].

Analiza danych wykazała, że około połowa chorych korzysta z co najmniej dwóch technologii w danym roku sprawozdawczym [AWA Maymetsi 2023].

Rysunek 5.
Rozpowszechnienie stosowanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy



ACR – akarkoza; GKZ – glikiAZYD; GMP – glimepiryd; INS – insulina; MET – metformina; nowe – glikiAZYD: kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, agoniści GLP-1: semaglutyd, dulaglutyd; inne – pozostałe opcje

Źródło: AWA Maymetsi 2023 [AWA Maymetsi 2023]

3.8. Niezaspokojona potrzeba medyczna

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

Retinopatia cukrzycowa dotyka ponad jednej trzeciej osób z cukrzycą i jest główną przyczyną utraty wzroku wśród dorosłych w wieku produkcyjnym. Przewlekła choroba nerek występuje u osób z cukrzycą 10 razy częściej niż u osób zdrowych, a choroby układu krążenia dotyczą 2 do 3 razy częściej osoby z cukrzycą. Wysoki poziom glukozy we krwi może powodować zmiany w nerwach takie jak demielinizacja (zanik osłonek nerwów) oraz zmiany we włóknach nerwowych. Neuropatia, czyli uszkodzenie nerwów, jest często występującym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Cukrzyca wiąże się także z wysokim ciśnieniem krwi oraz wysokim poziomem cholesterolu, co prowadzi do wzrostu ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych, takich jak dusznica bolesna, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, udar, choroba tętnic obwodowych i zastoinowa niewydolność serca. Dodatkowo, wysoki poziom glukozy we krwi może sprawić, że układ krzepnięcia krwi będzie bardziej aktywny, przez co zwiększone jest ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi [NFZ 2019].

Nie należy zapominać, że niewłaściwie kontrolowana cukrzyca może wpływać na zdolność chorych do wykonywania pracy, aktywności rodzinnej i społecznej, codziennego życia. Rokowanie chorych na cukrzycę można poprawić przez wczesne rozpoznanie czynników ryzyka cukrzycy oraz skuteczne leczenie. Ostre powikłania choroby stanowią bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia chorych. Mogą one wystąpić w każdym momencie ich życia [PTD 2023, CADTH 2015]. Cele leczenia cukrzycy obejmują uzyskanie wartości docelowych w zakresie:

glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, masy ciała. Skuteczne leczenie cukrzycy ma także na celu zapobieganie rozwojowi powikłań.

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

Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, lek ten zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy i w ten sposób zwiększa wydzielenie glukozy do moczu, co skutkuje u chorych na DM2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie [ChPL Invokana®]. Co ważne lek Invokana® podawany jest w formie tabletek. **Doustna droga podania może wpływać na zwiększenie stosowania się chorych do zaleceń.** Mechanizm działania inhibitorów SGLT-2 pozwala na bezpieczną redukcję reabsorpcji glukozy i na tej drodze hiperglikemii, bez zagrożenia wystąpieniem hipoglikemii. Zaletą leków z tej grupy jest również korzystny wpływ utraty glukozy z moczem na bilans energetyczny u otyłych chorych z cukrzycą typu 2. **Oznacza to, że leki te mogą ułatwić zmniejszenie nadmiernej masy ciała** [Otto-Buczowska 2014].

Flozyny to nowoczesna grupa leków, która wykazuje także działanie kardioprotekcyjne. Fakt ten wiąże się ze zmniejszoną liczbą powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, ale również w obrębie nerek. **W efekcie terapia flozynami może zmniejszyć koszty leczenia powikłań cukrzycy.** Co więcej **terapia flozynami może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię** na co wskazują także przedstawiciele Ministerstwa Zdrowia. Jest to istotne gdyż chorzy mimo iż są obecnie leczeni nieskutecznie często obawiają się rozpoczęcia insulinoterapii [Raport PTD 2021, Sterczyński 2019].

Zgodnie z Raportem *PTD 2021* nowoczesne, kardioprotekcyjne terapie przeciwcukrzycowe obecnie są stosowane jedynie u 1 na 5 chorych z DM2, co oznacza, że 4 na 5 chorych w Polsce nie jest chronionych kardiologicznie.

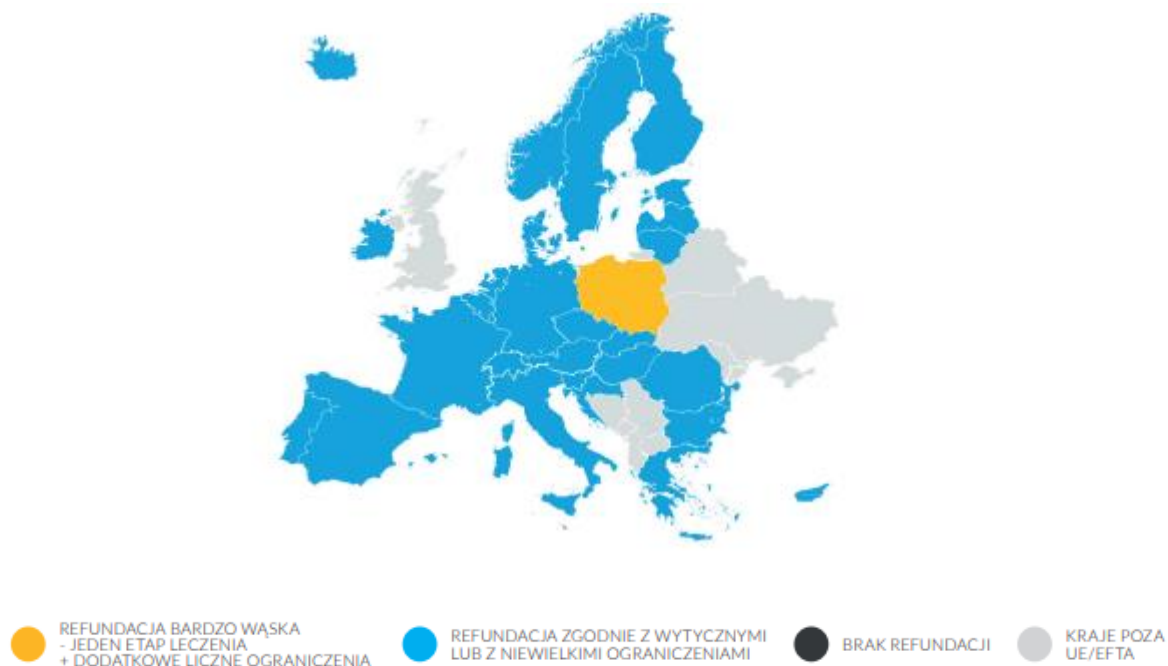
Najnowsze wytyczne kliniczne, w tym wytyczne *PTD 2023* zalecają stosowanie inhibitorów SGLT-2 do których należy KAN zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego na każdym etapie leczenia cukrzycy, zwłaszcza u chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Co ważne, wytyczne kliniczne nie ograniczają populacji chorych odnoszących korzyści z zastosowania inhibitorów SGLT-2 względem określonego poziomu hemoglobiny glikowanej – leki te są zalecane w szerokiej populacji chorych z niewłaściwie kontrolowaną glikemią ($HbA_{1c} > 7,0\%$).

Mimo to obecnie produkt leczniczy Invokana® jest refundowany w Polsce w leczeniu jedynie wąskiej populacji chorych (wskazanie objęte refundacją jest następujące: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość).

Jak podkreślono w *Raporcie PTD 2021*, obecnie obowiązujące warunki refundacji należy uznać za nieoptymalne i niewykorzystujące pełnego potencjału klinicznego flozyn, co wpływa na to, że zgodnie z obowiązującymi zasadami refundacyjnymi większość chorych ze wskazaniami do stosowania tej grupy leków nie ma możliwości skorzystania z refundacji. Potwierdzają to dane przedstawione w *Raporcie PTD 2021* zgodnie z którymi 8 na 10 diabetologów nie stosuje flozyn u wszystkich chorych, którzy wymagają takiego leczenia, co jest spowodowane ograniczonymi możliwościami refundacyjnymi oraz wysoką ceną leczenia poza refundacyjnego [Raport PTD 2021].

Należy podkreślić, że wśród krajów Unii Europejskiej **Polska jest krajem, w którym dostęp do refundowanego leczenia kardioprotekcyjnego u chorych z DM2 jest najbardziej ograniczony.** Natomiast w krajach, w których terapie kardioprotekcyjne są szerzej dostępne obniżono z 87,0% do 30,0% stosowanie leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika, które niekorzystnie wpływają na ryzyko sercowo-naczyniowe, powodują wzrost masy ciała oraz ryzyko hipoglikemii [Raport PTD 2021].

Rysunek 6.
Rozkład geograficzny refundacji inhibitorów SGLT-2 w Europie



Źródło: *Raport PTD 2021*

W ramach przygotowania *Raportu PTD 2021* przeprowadzono również badanie wśród diabetologów, które wykazało, że obowiązujące zasady refundacji nie odpowiadają na potrzeby zarówno lekarzy, jak i chorych ze względu na niezgodność z obecnymi wytycznymi klinicznymi, duże zawężenie populacji (wymaganą zbyt wysoką wartość HbA_{1c} oraz BMI) [Raport PTD 2021].

Podsumowując, lek Invokana® nie jest obecnie refundowany w Polsce w populacji chorych z DM2 z HbA_{1c} > 7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. **U tych chorych istnieje obecnie wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna.** Chorzy ci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2 za pomocą produktu leczniczego Invokana®. **W ramach *Raportu PTD 2021* przedstawiono rekomendacje zgodnie z którymi należy zrezygnować z kryterium HbA_{1c}, lub przynajmniej obniżyć to kryterium do 7,0% [Raport PTD 2021].** Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię w leczeniu chorych z populacji docelowej, **mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia groźnych powikłań w tej grupie chorych.**

4. Interwencja – kanagliflozyna

Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi. Oznacza to, że wniosek refundacyjny dotyczy **zastosowania KAN w terapii co najmniej 3-lekowej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi**. Zgodnie z treścią aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2, w tym polskich wytycznych *PTD 2023* oraz biorąc pod uwagę opcje terapeutyczne aktualnie finansowane w Polsce w leczeniu cukrzycy, stwierdzono, iż kanagliflozyna może być zastosowana w terapii co najmniej 3-lekowej **w skojarzeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną bazową i/lub inhibitorem DPP-4**.

W niniejszym podrozdziale przedstawiono szczegółowy opis dotyczący kanagliflozyny. Opis dla pozostałych opcji terapeutycznych tj. MET, SU, insuliny i DPP-4 przedstawiono w rozdziale 5.1.

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Invokana®

Kod ATC¹⁰	A10BK02 – leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny
Działanie leku	Transporter SGLT-2, ulegający ekspresji w kanalikach nerkowych, jest w głównej mierze odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne filtrowanej glukozy ze światła kanalików. U chorych z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. KAN jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, KAN zmniejsza reabsorpcję przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy i w ten sposób zwiększa wydzielenie glukozy do moczu (UGE), co skutkuje u chorych na DM2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT-2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym

¹⁰ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi. Zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u chorych na DM2.</p> <p>Działanie KAN zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika <i>HOMA beta-cell</i> (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.</p>				
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Invokana® jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań; • w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. 				
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u chorych w wieku ≥ 75 lat, chorych z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u innych chorych, u których zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko. U chorych wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny.</p> <p>Gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. sulfonilomocznik, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku (≥ 65 r.ż.)</u></p> <p>Należy brać pod uwagę czynność nerek i ryzyko nadmiernej utraty płynów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>W leczeniu cukrzycowej choroby nerek jako uzupełnienie standardowego leczenia, należy stosować dawkę 100 mg KAN raz na dobę. U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek skuteczność KAN w zakresie obniżania glikemii jest zmniejszona, a u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, prawdopodobnie zanika. Dlatego też, w przypadku konieczności zastosowania dodatkowej kontroli glikemii należy rozważyć dodanie innych leków przeciwcukrzycowych. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące dostosowania dawki wg wskaźnika eGFR:</p> <p>Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki</p> <table border="1" data-bbox="499 1834 1362 2040"> <thead> <tr> <th data-bbox="499 1834 791 1906"><u>eGFR (ml/min/1,73 m²) lub CrCL (ml/min)</u></th> <th data-bbox="791 1834 1362 1906"><u>Całkowita dobową dawkę KAN</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="499 1906 791 2040">≥ 60</td> <td data-bbox="791 1906 1362 2040">Dawka początkowa 100 mg U chorych tolerujących dawkę 100 mg i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 300 mg.</td> </tr> </tbody> </table>	<u>eGFR (ml/min/1,73 m²) lub CrCL (ml/min)</u>	<u>Całkowita dobową dawkę KAN</u>	≥ 60	Dawka początkowa 100 mg U chorych tolerujących dawkę 100 mg i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 300 mg.
<u>eGFR (ml/min/1,73 m²) lub CrCL (ml/min)</u>	<u>Całkowita dobową dawkę KAN</u>				
≥ 60	Dawka początkowa 100 mg U chorych tolerujących dawkę 100 mg i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 300 mg.				

	Od 30 do <60*	Należy stosować dawkę 100 mg
	<30**	Kontynuować stosowanie dawki 100 mg u chorych już stosujących produkt leczniczy Invokana®*** Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Invokana®
<p>*jeżeli wymagana jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć dodanie innych leków przeciwcukrzycowych</p> <p>** jeżeli wymagana jest dodatkowa kontrola glikemii, należy rozważyć dodanie innych leków przeciwcukrzycowych; przy stosunku albuminy do kreatyniny w moczu >300 mg/g</p> <p>*** kontynuować stosowanie do czasu przeprowadzenia dializy lub przeszczepienia nerki</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u chorych z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Kanagliflozyny nie badano u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie jest zalecana do stosowania u tych chorych.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Podanie doustne</p> <p>Produkt leczniczy Invokana® należy przyjmować doustnie raz na dobę, najlepiej przed pierwszym posiłkiem dnia. Tabletki należy połykać w całości. W razie pominięcia dawki, chory powinien ją przyjąć natychmiast, gdy sobie o tym przypomni, jednakże nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym dniu.</p>		
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępna w aptece na receptę.	
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Lek ordynowany przez lekarza specjalistę w terapii chorych na DM2.	
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Chorzy powinni zgłaszać objawy nadmiernej utraty płynów.</p> <p>Należy poinformować chorych jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia w odniesieniu do ryzyka amputacji kończyn.</p> <p>Chorym należy zalecić, aby zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpi u nich kombinacja objawów takich jak ból, tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicy narządów płciowych lub krocza z gorączką lub złym samopoczuciem.</p> <p>Chorzy przyjmujący KAN mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania.</p> <p>Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p>KAN może nasilać działanie diuretyków i zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia.</p> <p>Insulina i sekretagogi insuliny, takie jak SU mogą powodować hipoglikemię.</p>	

	<p>Produkt leczniczy Invokana® może powodować interakcje z innymi przyjmowanymi produktami leczniczymi. Z tego powodu należy zgłosić lekarzowi jakie leki przyjmuje chory.</p> <p>Nie należy stosować KAN podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie KAN.</p> <p>KAN nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią.</p> <p>KAN nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy ostrzec chorych o ryzyku hipoglikemii, gdy KAN jest stosowana w terapii dodanej do insuliny lub sekretagoga insuliny, oraz o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów, takich jak zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała.</p> <p><u>Przedawkowanie</u></p> <p>U zdrowych osób zasadniczo dobrze tolerowane były pojedyncze dawki do 1600 mg KAN oraz u chorych na DM2 dawki KAN 300 mg podawane dwa razy na dobę przez 12 tygodni.</p> <p>W razie przedawkowania celowe jest zastosowanie procedur wspomagających np. usunięcie niewchłoniętych substancji z przewodu pokarmowego, wdrożenie obserwacji klinicznej i w razie potrzeby wykonanie badań. KAN była usuwana w nieznacznym stopniu podczas 4-godzinnej hemodializy. Nie oczekuje się by KAN była usuwana za pomocą dializy otrzewnowej.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Zaleca się następującą obserwację czynności nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przed rozpoczęciem stosowania KAN, a następnie co najmniej raz w roku; • przed rozpoczęciem stosowania skojarzonych produktów leczniczych, które mogą osłabiać czynność nerek a następnie okresowo. <p>U chorych otrzymujących KAN, w razie jednoczesnego wystąpienia warunków mogących prowadzić do nadmiernej utraty płynów (takich jak choroby żołądka i jelit) zaleca się dokładną obserwację wolemii (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne w tym testy czynnościowe nerek) i stężenia elektrolitów w osoczu. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania KAN u chorych, u których wystąpi hipowolemia do czasu wyrównania stanu.</p> <p>W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy.</p> <p>Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać chorych, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Należy natychmiast przerwać leczenie KAN u chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem cukrzycowej kwasicy ketonowej.</p> <p>Należy przerwać leczenie u chorych hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie KAN można wznowić po ustabilizowaniu się stanu chorego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia KAN należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące chorego do cukrzycowej kwasicy ketonowej.</p>

	<p>Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka. Jednakże jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację chorych z wysokim ryzykiem amputacji. Należy rozważyć również przerwanie leczenia KAN u chorych, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.</p> <p>Należy pamiętać, że martwicze zapalenie powięzi może poprzedzać infekcja narządów moczowo-płciowych lub ropień krocza. Jeśli podejrzewa się martwicę Fourniera, należy przerwać stosowanie KAN i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym zastosowanie antybiotyków i oczyszczenie chirurgiczne).</p> <p>Należy dokładnie obserwować chorych ze zwiększonym już początkowo hematokrytem (podczas terapii KAN stwierdzono zwiększenie wartości hematokrytu).</p> <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku zamieszczono w Analizie klinicznej.</u></p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Invokana® (tabl. powł., 100 mg) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu A.</p> <p>Zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo - naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.</p> <p>Wykaz leków refundowanych A: Poziom odpłatności: 30%.</p> <p>Wykaz leków refundowanych D2: Poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+).</p>

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

4.1.1. Rekomendacje finansowe

4.1.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania leku Invokana® (kanagliflozyna) w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 3 dokumenty.

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Invokana® (kanagliflozyna)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [REK 2014]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [REK 2018]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2021 [REK 2021]

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

W 2021 roku Prezes AOTMiT wydał częściowo negatywną rekomendację dla produktu leczniczego Invokana® we wskazaniu: „leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco

¹¹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny na dotychczas proponowanych warunkach”. W uzasadnieniu powołano się na poprzedni raport AOTMiT dotyczący wnioskowanego wskazania z 2018 roku oraz wyniki badań *Bataineh 2019* oraz *SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)*. W randomizowanym badaniu *Bataineh 2019* dotyczącym terapii dwulekowej (porównanie KAN + MET vs GLI + MET) wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężeniu HbA_{1c}, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężeniu cholesterolu HDL pomiędzy badanymi grupami po 16 tygodniach leczenia. W jednoramiennym, obserwacyjnym badaniu *SITA-CANA* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia trójlekowym schematem KAN + MET i/lub + GLIK. Po 26 tyg. okresie badania dobrą kontrolę glikemii (HbA_{1c} < 7%) raportowano u 42% chorych. Pod koniec okresu obserwacji odnotowano również istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla m.in. zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Prezes AOTMiT zaznaczył jednak, że wyniki badania *SITA-CANA* powinny być traktowane z ostrożnością, ze względu na niższą jakość tego badania w porównaniu z badaniami randomizowanymi. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano ostatecznie „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 (...).”

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

Tabela 11.

Charakterystyka rekomendacji, stanowisk i opinii finansowych wydanych przez AOTMiT dla kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<p>Invokana® (kanagliflozyna)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2021</p>	<p>Negatywna/ Pozytywna</p>	<p>Chorzy na DM2</p>	<p>Rekomendacja: „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny na dotychczas proponowanych warunkach”.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.</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 (<i>Bataineh 2019</i> oraz <i>SITA-CANA</i>). W pierwszym z badań wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężeniu HbA_{1c}, 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 HbA_{1c} 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 <i>SITA-CANA</i> (jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne) są traktowane z ostrożnością.”</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2018	Pozytywna warunkowa		<p>„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>Rekomendacja: „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie chorych dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię”.</p> <p>Uzasadnienie: „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 (...). Terapia dwulekowa kanagliflozyną lub glimepirydem w skojarzeniu z metforminą wykazywała różnice istotne statystycznie na korzyść KAN w odniesieniu do stężenia HbA_{1c}, stężenia glukozy na czczo, obniżenia masy ciała, ciśnienia tętniczego krwi i epizodów hipoglikemii. W grupie chorych leczonych KAN raportowano zmiennie mniej zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Wyniki badania CANTATA-D2 dla porównania bezpośredniego KAN w dawce 300 mg z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyna) w terapii skojarzonej z MET i glimepirydem wykazały różnice istotne statystycznie na korzyść KAN w zakresie: redukcji poziomu HbA_{1c}, redukcji stężenia glukozy w osoczu na czczo, redukcji stężenia glukozy w osoczu po posiłku, zmiany masy ciała, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs insulina (GLARGINE) + MET+SU (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009) wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA_{1c}, częstość</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Negatywna		<p>hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia”.</p> <p>Rekomendacja: „Prezes nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl, EAN 5909991096168 oraz 300 mg, EAN 5909991096168, we wskazaniach leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu, 2 u których kanagliflozyna może być stosowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA_{1c} $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 35 kg/m²; • w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 35 kg/m².” <p>Uzasadnienie: „Prezes przechylając się do stanowiska Rady uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Invokana®. Wyniki badań dowodzą co najmniej nie mniejszej skuteczności w porównaniu z komparatorami w odniesieniu do większości ocenianych punktów. Żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m², a tylko w 2 istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Wnioskowany produkt finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich i w żadnym o produkcie krajowym brutto zbliżonym do Polski. Produkt został dopuszczony do obrotu 15 listopada 2013 roku i wiedza na jego temat jest niepełna, stąd finansowanie ze środków publicznych Prezes AOTMiT uważa za przedwczesne.”</p>

Zródło: opracowanie własne

4.1.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹² wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 8 dokumentów dla leku Invokana® (kanagliflozyny) stosowanego w ramach terapii skojarzonej we wnioskowanej populacji.

Lek	Organizacja ¹³	Rok wydania
Invokana® (kanagliflozyna)	HAS	2020 [HAS 2020]
	G-BA	2020 [G-BA 2020]
	CADTH	2015 [CADTH 2015]
	HAS	2014 [HAS 2014]
	NCPE	2014 [NCPE 2014]
	NICE*	2014 [NICE 2014]**
	SMC	2014 [SMC 2014]
	PBAC	2013 [PBAC 2013]

*odnaleziono także rekomendacje *AWMSG 2013*¹⁴ oraz *LMMG*¹⁵, które zostały zastąpione rekomendacją *NICE 2014*

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

Cztery organizacje wydały pozytywne rekomendacje (*HAS 2014*, *HAS 2020*, *NICE 2014*, *SMC 2014* oraz *PBAC 2013*), przy czym dokument *HAS 2014* zawierał także negatywną rekomendację dla jednego ze schematów terapeutycznych (KAN +SU lub insulina), a dokument *HAS 2020* zawierał również negatywną rekomendację dla stosowania KAN

¹² Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

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

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

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

w monoterapii oraz w skojarzeniu z insuliną. CADTH wydał w 2015 pozytywną warunkową rekomendację. Natomiast rekomendacja NCPE z 2014 r. była negatywna.

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

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

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

W dokumencie *HAS 2020* przedstawiono rekomendacje dla KAN z uwzględnieniem chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 lub 3 i albuminurią oraz bez wymienionych wyżej zaburzeń. W populacji chorych z cukrzycą typu 2 i bez współwystępującej przewlekłej choroby nerek, zaleca się stosowanie schematów terapii dwulekowej KAN + MET oraz KAN + SU, a także schematów terapii trójlekowej KAN + MET + SU oraz KAN + MET + insulina. Negatywnie oceniono stosowanie KAN w monoterapii oraz w skojarzeniu z insuliną. W populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek, HAS rekomenduje leczenie KAN w skojarzeniu ze standardową terapią, która może obejmować inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny 2, ze względu na jej wysoką skuteczność w redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz spowolnienie uszkodzenia nerek.

Z kolei, w 2015 r. CADTH wydał rekomendację pozytywną warunkową dla terapii KAN stosowanej z MET i SU u chorych, u których terapia wyłącznie za pomocą tych dwóch leków nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, i u których nie można zastosować insuliny.

Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji było obniżenie kosztów terapii KAN, aby nie były one wyższe niż koszty leczenia inhibitorami DPP-4.

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

G-BA w 2020 r. wskazał w swoim dokumencie na konieczność przeprowadzenia ponownej oceny korzyści KAN w skojarzeniu z MET w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Decyzję poparto pojawieniem się nowych danych pochodzących z programu *CANVAS*. Niemniej jednak organizacja ta nie wydała ostatecznej rekomendacji dla KAN.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

Tabela 12.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla kanagliflozyny wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Invokana® (kanagliflozyna)	HAS 2020	Pozytywna / Negatywna	Chorzy na DM2 (z wyłączeniem chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. i albuminurią) niewystarczająco kontrolowaną za pomocą MET lub SU w monoterapii	<p>Produkt leczniczy Invokana® uzyskał pozytywną rekomendację do stosowania w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii dwulekowej w skojarzeniu z MET lub SU; • terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET + SU lub MET+insuliną. <p>W uzasadnieniu pozytywnej rekomendacji powołano się na korzystny stosunek skuteczności do ryzyka związanego ze stosowaniem KAN + MET/ KAN + SU oraz KAN + MET + SU/ KAN + MET + insulina.</p> <p>Produkt leczniczy Invokana® uzyskał negatywną rekomendację do stosowania w monoterapii oraz w skojarzeniu z insuliną (KAN + insulina). Negatywną rekomendację uzasadniono trudnym do określenia stosunkiem skuteczności do ryzyka oraz niewystarczającymi korzyściami z terapii.</p>
			Chorzy na DM2 z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2. lub 3. i albuminurią leczeni standardową terapią	<p>Produkt leczniczy Invokana® uzyskał pozytywną rekomendację do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii skojarzonej ze standardowym leczeniem przewlekłej choroby nerek (inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora dla angiotensyny 2). <p>W uzasadnieniu rekomendacji zwrócono uwagę na dane dotyczące skutecznej redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych, spowolnienie uszkodzenia nerek oraz wynikającą z tego niższą śmiertelność w populacji docelowej.</p>
	G-BA 2020	Brak rekomendacji	Dorośli chorzy na DM2 z niewystarczającą kontrolą choroby	<p>Celem opracowania przygotowanego przez G-BA była ponowna ocena korzyści kanagliflozyny w terapii skojarzonej KAN+MET.</p> <p>Ocena odnosi się do następującego wskazania: Produkt leczniczy Invokana® w leczeniu dorosłych chorych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych:</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>- jako monoterapia w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania MET;</p> <p>- jako terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</p> <p>Ponowna ocena korzyści została przeprowadzona na podstawie danych z badań obejmujących program CANVAS (CANVAS oraz CANVAS-R). Wyniki wymienionych badań uznano za istotne, z uwagi na dużą liczebność populacji włączonej do badań oraz analizę istotnych dla chorego punktów końcowych związanych z oceną układu sercowo-naczyniowego oraz nerek, a także istotnych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.</p>
	CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na DM2 z niewystarczającą kontrolą choroby	<p>Na podstawie przeglądu systematycznego badań RCT dla KAN w skojarzeniu z MET i pochodnych SU, analizy efektywności kosztów oraz informacji uzyskanych od organizacji chorych na DM2, stwierdzono, że KAN jest rekomendowana do stosowania we wnioskowanej populacji w terapii skojarzonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MET i SU u chorych, u których terapia wyłącznie za pomocą tych 2 leków nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, i u których nie można zastosować insuliny, pod warunkiem, że koszty terapii KAN nie będą wyższe niż koszty leczenia inhibitorami DPP-4.
	HAS 2014	Pozytywna / Negatywna	Dorośli chorzy na DM2 w wieku ≥ 18 . r.ż.	<p>Produkt leczniczy Invokana® uzyskał pozytywną rekomendację do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii skojarzonej z MET, w przypadku braku tolerancji / przeciwwskazań do stosowania pochodnych SU; • terapii skojarzonej z MET i SU; • terapii skojarzonej z MET i insuliną. <p>W powyższych wskazaniach KAN została umieszczona na liście leków refundowanych (poziom odpłatności 65%) oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>KAN uzyskała negatywną rekomendację w następujący schemacie terapeutycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia skojarzona z SU lub z insuliną – dostarczone badania pod względem metodyki charakteryzują się niską jakością, ponadto wyników z nich pochodzących nie można odnieść do populacji docelowej.
	NCPE 2014	Negatywna	Chorzy na DM2.	Refundacja produktu leczniczego Invokana® (kanagliflozyna) stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, zgodna z zaproponowanymi kosztami nie jest rekomendowana.
	NICE 2014	Pozytywna	Chorzy na DM2	<p>Po przeanalizowaniu wyników z badań klinicznych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztów, uwzględniając charakter choroby oraz przedstawione korzyści ze stosowania KAN przez osoby reprezentujące populację chorych na DM2 oraz klinicystów, stwierdzono, że KAN jest rekomendowana do stosowania we wnioskowanej populacji w terapii skojarzonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> MET – w przypadku przeciwwskazań / braku tolerancji na SU lub istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub jej powikłań; MET i SU; MET i TZD; insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych.
	SMC 2014	Pozytywna	Dorośli chorzy na DM2 w wieku ≥ 18 . r.ż.	<p>SMC rekomenduje stosowanie KAN w celu poprawy kontroli glikemii jako leczenie skojarzone innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy we krwi, w tym insuliną, gdy te, wraz z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z MET w skojarzeniu z MET i terapią standardową; w skojarzeniu z insuliną i terapią standardową <p>Terapia KAN stosowana w terapii skojarzonej (z MET, MET i SU, MET i pioglitazonem, insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych) powoduje istotną statystycznie redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu z PLC. W skojarzeniu z MET, KAN jest nie gorsza (<i>non-inferior</i>) niż SU w</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>skojarzeniu z inhibitorem DPP-4. Ponadto, KAN skojarzeniu z MET i SU, także jest nie gorsza (<i>non-inferior</i>) niż inhibitor DPP-4. Stosowanie KAN związane jest także z redukcją masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi.</p>
	PBAC 2013	Pozytywna	Chorzy na DM2	<p>Produkt leczniczy Invokana® jest rekomendowany w dwulekowej terapii skojarzonej z MET lub SU. Rekomendacje została oparta na podstawie minimalizacji kosztów z sitagliptyną.</p> <p>PBAC akceptuje, że KAN jest nie gorsza (<i>non-inferior</i>) niż dapagliflozyna pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, ale różni się pod względem zdarzeń niepożądanych i mechanizmu działania.</p>

Źródło: opracowanie własne

5. Wybór komparatora

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Wnioskowane wskazanie oznacza, iż produkt leczniczy Invokana® będzie stosowany w ramach terapii skojarzonej u chorych stosujących już leczenie hipoglikemizujące (leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi), w związku z czym leki podawane w ramach monoterapii nie mogą stanowić komparatora dla KAN we wnioskowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne rozważane jako potencjalne komparatory dla wnioskowanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej. Potencjalne komparatory przeanalizowano biorąc pod uwagę zalecenia w odnalezionych wytycznych klinicznych i finansowanie obecnie w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu. W tabeli podano dla każdego rozpatrywanego komparatora uzasadnienie jego wyboru.

Tabela 13.

Opcje terapeutyczne rozważane jako potencjalne komparatory dla KAN w rozpatrywanej populacji docelowej

POTENCJALNY KOMPparator	ZALECENIE W WYTYCZNYCH KLINICZNYCH	REFUNDACJA W LECZENIU CUKRZYCY TYPU II	UZASADNIENIE
Metformina	Tak, w terapii cukrzycy typu II, obecnie nie stanowi obowiązkowej I linii leczenia u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, zalecana jako terapia dodana do inhibitorów SGLT-2 lub agonistów GLP-1	Tak, we wskazaniu cukrzyca	Stanowi terapię dodaną w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej Wysokie zużycie w praktyce klinicznej, lek refundowany w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2
Pochodne sulfonilomocznika	Tak, u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej od II linii leczenia, w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej	Tak, we wskazaniu cukrzyca	Stanowi terapię dodaną w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej Wysokie zużycie w praktyce klinicznej, lek refundowany w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2
Inhibitory DPP-4	Tak, u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej od II linii leczenia, w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej	Tak, we wskazaniu: w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą u pacjentów 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)	Stanowi komparator dla KAN Inhibitory DPP-4 są zalecane w wytycznych klinicznych i refundowane w skojarzeniu z metforminą u chorych u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, <u>wartość HbA_{1c} >7%</u>
Insulina bazowa	Tak, u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej od II linii leczenia, w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej bądź jako insulinoterapia złożona w skojarzeniu	Tak, we wskazaniu m.in. cukrzyca	Stanowi komparator dla KAN Opcja terapeutyczna zalecana w wytycznych klinicznych i refundowana w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2

POTENCJALNY KOMPARATOR	ZALECENIE W WYTYCZNYCH KLINICZNYCH	REFUNDACJA W LECZENIU CUKRZYCY TYPU II	UZASADNIENIE
	z lekami doustnymi lekami podawanymi w postaci iniekcji		
Inne niż KAN inhibitory SGLT-2	Tak, w najnowszych zaleceniach jako I linia leczenia u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Tak, we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA _{1c} $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność ≥ 3 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość	Nie stanowią komparatora dla KAN¹⁶ Pozostałe flozyny są w Polsce refundowane w leczeniu cukrzycy jedynie u chorych z HbA _{1c} $\geq 7,5\%$. Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA _{1c} $>7,0\%$ i $<7,5\%$, gdyż u chorych z HbA _{1c} $\geq 7,5\%$ kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych, których rzeczywistości dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny inne flozyny nie są obecnie refundowane, a więc nie powinny stanowić refundowanego komparatora dla KAN
Agonista GLP-1	Tak, w najnowszych zaleceniach jako I linia leczenia u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Tak, we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA _{1c} $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ²	Nie stanowi komparatora dla KAN Wskazanie refundacyjne obejmuje tylko chorych z HbA _{1c} $\geq 7,5\%$.

¹⁶ Zgodnie z prośbą analityków AOTMiT w Analizie Klinicznej w ramach analizy dodatkowej przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny z empagliflozyną i dapagliflozyną w leczeniu cukrzycy (dla tych leków toczy się obecnie proces refundacyjny). Należy jednak podkreślić, iż wymienione flozyny są w Polsce refundowane w leczeniu cukrzycy jedynie u chorych z HbA_{1c} $\geq 7,5\%$. Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA_{1c} $>7\%$ i $<7,5\%$, gdyż u chorych z HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych których rzeczywistości dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny inne flozyny nie są obecnie refundowane, a więc nie powinny stanowić komparatora dla KAN

POTENCJALNY KOMPARATOR	ZALECENIE W WYTYCZNYCH KLINICZNYCH	REFUNDACJA W LECZENIU CUKRZYCY TYPU II	UZASADNIENIE
		<p>oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię,</p> <p>lub obecność ≥ 2 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia,</p> <p>-nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</p>	<p>Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA1c $>7,0\%$ i $<7,5\%$, gdyż u chorych z HbA1c $\geq 7,5\%$ kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych, których rzeczywiście dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny agoniści GLP-1 nie są obecnie refundowani, a więc nie powinny stanowić refundowanego komparatora dla KAN</p>
Tiazolidynediony (agonista PPAR- γ)	Tak, u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej od II linii leczenia, w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej	Brak finansowania	<p>Nie stanowi komparatora dla KAN</p> <p>Brak refundacji w Polsce w leczeniu cukrzycy</p>
Akarboza	W najnowszych wytycznych klinicznych rzadko wymieniana jako terapia zalecana w leczeniu chorych z cukrzycą typu II	Tak, we wskazaniu cukrzycy	<p>Nie stanowi komparatora dla KAN</p> <p>Niskie zużycie akarbozy w praktyce klinicznej; brak uwzględnienia akarbozy w wytycznych PTD 2023 w schematach postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2</p>

Źródło: opracowanie własne

W związku z powyższymi informacjami, jako komparatory dla wnioskowanej interwencji należy uznać terapie z zastosowaniem technologii medycznych zalecanych w rozpatrywanym wskazaniu, refundowanych i najczęściej stosowanych tj. co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem następujących leków: metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa i/lub inhibitor DPP-4.

Powyższy wybór komparatorów odzwierciedla zapisy aktualnych wytycznych klinicznych (w tym wytycznych PTD) i obecną praktykę kliniczną w Polsce.

5.1. Komparatory

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

- metformina;
- pochodne sulfonilomocznika – np. glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon;
- insuliny bazowe – np. insulina NPH, glargine, detemir;
- inhibitory DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna).

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

Tabela 14.
Charakterystyka komparatorów dla produktu leczniczego Invokana® w analizowanym wskazaniu

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Glimepiryd, A10BB12</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne i zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne. Lek może być również stosowany w leczeniu skojarzonym z metforminą lub insuliną.</p>	<p>Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg na dobę. Jeśli taka dawka zapewnia dobrą kontrolę glikemii, należy ją przyjąć jako dawkę podtrzymującą.</p> <p>W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać na podstawie wyników kontroli glikemii, w odstępach 1-2 tygodniowych między kolejnymi wielkościami dawek do osiągnięcia dawki dobowej 2 mg, 3 mg lub 4 mg glimepirydu. Tylko w wyjątkowych przypadkach dawka glimepirydu większa niż 4 mg na dobę daje lepsze wyniki terapeutyczne.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 6 mg glimepirydu.</p> <p>U chorych, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można zastosować leczenie skojarzone z glimepirydem.</p> <p>U chorych, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki glimepirydem nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można w razie konieczności, rozpocząć jednoczesne leczenie insuliną.</p> <p>Tabletki należy połykać, popijając niewielką ilością wody.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych: Wskazanie: cukrzyca; Poziom odpłatności: ryczałt.</p>

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Metformina A10BA02</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u chorych otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.</p> <p>Metforminę stosuje się także w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Metforminę stosuje się także w zespole policystycznych jajników.</p>	<p>Podanie doustne, w dawkach 500 mg (1 tabletką) raz, dwa lub trzy razy na dobę. W trakcie lub po posiłku. Dawkę dostosowuje się do poziomu glukozy we krwi po 10-15 dniach.</p> <p>Dawka maksymalna 3 g na dobę.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych: Wykaz A</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: <ol style="list-style-type: none"> cukrzyca, zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; 2. Zespół policystycznych jajników; Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi; Poziom odpłatności: ryczałt – w przypadku wskazania z punktu 1.; 30% – w przypadku wskazania z punktu 2. <p>Dodatkowo: refundacja w ramach Wykazu D.</p>
<p>Insulina izofanowa, A10AC01</p>	<p>Insulina izofanowa jest wskazana w leczeniu cukrzycy.</p>	<p>Dawkowanie ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem chorego. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknięć w ciągu dnia. Produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybkodziałającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: cukrzyca; Poziom odpłatności: ryczałt.

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>może być stosowana jako bazowa insulina – wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie – z insulinami szybkodziałającymi podawanymi z posiłkami.</p> <p>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.</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy chorzy zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących.</p>	
<p>Sitagliptyna A10BH01</p>	<p>Leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii – u chorych nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; • w dwuskładnikowej terapii doustnej (gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie 1 z niżej wymienionych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii) w skojarzeniu z: metforminą, pochodną 	<p>Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR-γ, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR-γ i jednocześnie stosować sitagliptynę. W przypadku stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Jazeta®, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <p>Wskazanie: W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą u pacjentów 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).</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>

Komparator, kod ATC	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>sulfonylomocznika, agonistą receptora PPAR-γ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w trójskładnikowej terapii doustnej (gdzie dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie niżej wymienionych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii) w skojarzeniu z: pochodną sulfonylomocznika i metforminą, agonistą receptora PPAR-γ i metforminą. <p>Lek jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p>		

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Diaril®, ChPL Metformax®, ChPL Insulatard Penfil®, ChPL Jazeta® oraz Obwieszczenia MZ

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Kluczowymi elementami leczenia cukrzycy typu 2. jest poprawa kontroli glikemii, redukcja ryzyka powstania powikłań mikro- i makronaczyniowych oraz zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej [ChPL Invokana®, EMA 2023].

Jak wskazano w zaleceniach EMA z 2023 roku i wytycznych *PTD 2023*, w badaniach klinicznych oceniających leki obniżające stężenie glukozy (innych niż insulina), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, należy wziąć pod uwagę następujące punkty końcowe:

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

przeprowadzić ocenę występowania zdarzeń współistniejących. Do głównych spodziewanych zdarzeń współistniejących, które należy wziąć pod uwagę, zalicza się przerwanie leczenia, podanie dodatkowych leków i leków ratunkowych. Wymiar kliniczny efektu leczenia należy wskazać na podstawie odsetka chorych, u których uzyskano wartość HbA_{1c} wynoszącą np. ≤7 i/lub 6,5% (≤53 i/lub 48 mmol/mol) po zakończeniu badania, bez stosowania leków ratunkowych, u chorych którzy nadal stosują się do zaleceń leczenia. Jak wskazano w wytycznych *PTD 2023* u chorych na cukrzycę ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA_{1c} wynosi nie więcej niż 7,0%;

- **zmiana stężenia FPG** (stężenie glukozy w osoczu na czczo) – jest akceptowanym drugorzędowym punktem końcowym. W przypadku badań klinicznych o krótkim czasie trwania (poniżej 8 tygodni) parametry oparte na stężeniu glukozy we krwi mogą stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż w tym przypadku ocena HbA_{1c} jest mniej właściwa;
- **redukcja hiperglikemii poposiłkowej** – może być akceptowanym drugorzędowym punktem końcowym m.in. w przypadku pomiaru po standaryzowanym posiłku. W przypadku badań klinicznych o krótkim czasie trwania (poniżej 8 tygodni) parametry oparte na stężeniu glukozy we krwi mogą stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż w tym przypadku ocena HbA_{1c} jest mniej właściwa;
- **częstość występowania nocnej hipoglikemii** – może stanowić istotny punkt końcowy w zależności od mechanizmu działania badanego leku i ryzyka hipoglikemii w badanej populacji. W przypadku badań klinicznych o krótkim czasie trwania (poniżej 8 tygodni) parametry oparte na stężeniu glukozy we krwi mogą stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż w tym przypadku ocena HbA_{1c} jest mniej właściwa;
- **wrażliwość na insulinę i funkcjonowanie komórek β** – jako drugorzędowe punkty końcowe (obecnie punkty te nie są zwalidowane jako surogatowe w ocenie redukcji ryzyka powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę);
- **krótko- i długoterminowy wpływ badanego leku na stężenie lipidów (LDL, HDL, trójglicerydy), masę ciała i inne parametry związane ze składem ciała, ciśnienie krwi i puls** – nowe leki powinny wykazywać neutralny lub korzystny wpływ na te parametry, które są związane z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami *PTD 2023* zalecana wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi u leczonych chorych na cukrzycę wynosi odpowiednio

<130/80 mm Hg. Stężenie cholesterolu LDL powinno wynosić: <70 mg/dl lub ulec redukcji o co najmniej 50% u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; <55 mg/dl lub ulec redukcji o co najmniej 50% u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; <40 mg/dl u osób z cukrzycą o ekstremalnym ryzyku sercowo-naczyniowym; <100 mg/dl u osób umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorzy z DM2 <50 r.ż. z czasem trwania cukrzycy <10 lat, bez innych czynników ryzyka. Stężenie cholesterolu HDL powinno wynosić >40 mg/dl, a stężenie triglicerydów <150 mg/dl;

- **wpływ leku na jakość życia chorych** na podstawie punktów końcowych raportowanych przez chorego;
- **profil bezpieczeństwa** – w przypadku nowego leku należy uważnie monitorować i szczegółowo dokumentować występowanie szerokiego spektrum działań niepożądanych. Należy dołożyć szczególnych starań, aby uchwycić potencjalne zdarzenia niepożądane, które mogą być związane z mechanizmem działania i właściwościami farmakodynamicznymi badanej klasy produktów. Może to obejmować możliwy wpływ na stan odporności, powstawanie nowotworów oraz infekcji/stanów zapalnych (np. zapalenie trzustki). W przypadku oceny czynności wątroby, należy zwrócić szczególną uwagę na podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, częściej obserwowaną w cukrzycy typu 2. Należy zachować ostrożność podczas obserwacji, aby odróżnić wpływ na czynność wątroby wywołany lekami od spontanicznych wahań aktywności enzymów wątrobowych obserwowanych w cukrzycy. Same badania dodatkowe nie pozwalają na ostateczną ocenę rzeczywistego profilu bezpieczeństwa nowego leku. Z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy prawie zawsze występują interakcje farmakodynamiczne, dlatego określenie względnego udziału tych zmian w obserwowanym efekcie może być trudne. Stąd ważne są dane dotyczące bezpieczeństwa badanego leku w monoterapii. Za ciężką, istotną klinicznie hipoglikemię uznaje się stężenie glukozy poniżej 3,0 mmol/l (54 mg/dl), z/bez objawów hipoglikemii [EMA 2023, PTD 2023].

Oprócz celów dotyczących kontroli glikemii opartych na wytycznych klinicznych, w ostatnich latach zwiększono nacisk na stosowanie wskaźników jakości jako punktów odniesienia do oceny wyników chorych na cukrzycę oraz jako narzędzia sprawozdawczego mającego na celu poprawę stanu zdrowia całej populacji i zmniejszenie kosztów opieki zdrowotnej [Patel 2016, Bailey 2014]. Koszty leczenia cukrzycy są ogromne, dlatego też istnieje konieczność oceny wyników związanych z poprawą stanu zdrowia przy jednoczesnym

zmniejszeniu obciążenia finansowego. Dlatego też Krajowy Komitet ds. Zapewnienia Jakości ustanowił wskaźniki kompleksowej opieki HEDIS, które obejmują wskaźniki związane z DM2. Wskaźniki HEDIS pozwalają na oparte na dowodach porównanie wyników jakości w różnych planach zdrowotnych. W kwietniu 2015 roku wprowadzono zmiany mające na celu uspojnienie wskaźników HEDIS z aktualnymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu cukrzycy. Zmiany te obejmowały utrzymanie HbA_{1c} na poziomie <7% u chorych bez chorób współistniejących oraz ocenę częstości występowania HbA_{1c} na poziomie <8% (dobra kontrola glikemii) i HbA_{1c} na poziomie >9% (słaba kontrola glikemii) czy redefinicję kontroli ciśnienia krwi na poziomie <140/90 mm Hg zamiast <140/80 mg Hg [Patel 2016].

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

- stężenie HbA_{1c};
- FPG;
- masa ciała i parametry składu ciała;
- parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów;
- jakość życia chorych;
- stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej;
- częstość występowania hipoglikemii;
- profil bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenia MZ] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.4 [Higgins 2023].

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

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

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

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

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL Invokana*®, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 15.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c >7,0% oraz 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, \geq60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość <p>Komentarz: w przypadku nie odnalezienia badań dla wnioskowanej populacji docelowej do analizy włączane będą badania dla szerszej populacji chorych</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni, Chorzy rasy azjatyckiej¹⁷</p>
Interwencja	<p><u>Kanagliflozyna dawkowana zgodnie z <i>ChPL Invokana</i>® i stosowana w ramach terapii 3-lekowej z zastosowaniem następujących leków p/cukrzycowych: metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa, inhibitor DPP-4.</u></p>	<p>Inna niż wymieniona</p>
Komparatory¹⁸	<p>Komparatory obejmują co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem następujących leków p/cukrzycowych: metformina, pochodne</p>	<p>Niezgodny z założonymi</p>

¹⁷ z analizy wykluczono dane dla chorych rasy azjatyckiej, gdyż jak podkreślono w publikacji *Ji 2015*, część obserwowanych wyników leczenia może być odmienna od odnotowanych wśród chorych rasy kaukaskiej, ze względu na inne reakcje na terapię p/cukrzycową chorych z populacji azjatyckiej

¹⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	sulfonylomocznika, insulina bazowa, inhibitor DPP-4. ¹⁹ Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w rozdziale 5.	
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA_{1c}; • FPG; • masa ciała i parametry składu ciała; • parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; • jakość życia chorych; • stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratującej; • częstość występowania hipoglikemii; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Komentarz: W przypadku odnalezienia publikacji dot. monoterapii i terapii skojarzonej KAN lub terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 uwzględniane będą wyłącznie publikacje, w których wyodrębniono wyniki i przedstawiono wnioski dot. 3-lekowej terapii skojarzonej KAN.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze (ang. <i>pooled analysis</i>)

¹⁹ Zgodnie z prośbą analityków AOTMiT w Analizie Klinicznej w ramach analizy dodatkowej przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny z empagliflozyną i dapagliflozyną w leczeniu cukrzycy (dla tych leków toczy się obecnie proces refundacyjny). Należy jednak podkreślić, iż wymienione flozyny są w Polsce refundowane w leczeniu cukrzycy jedynie u chorych z HbA_{1c} ≥7,5%. Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA_{1c} >7% i <7,5%, gdyż u chorych z HbA_{1c} ≥7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych których rzeczywiście dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny inne flozyny nie są obecnie refundowane, a więc nie powinny stanowić komparatora dla KAN

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁰) – w przypadku nie odnalezienia badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy.	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej.	
	Publikacje pełnotekstowe	Niezgodne z założonymi
	Analizy <i>post-hoc</i> do badań włączonych do analizy, w których przedstawiono dodatkowe wyniki dla podgrup chorych kluczowych pod kątem rozpatrywanej populacji docelowej.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		

²⁰ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu chorych dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania

pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²¹ (ADRReports), FDA, URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

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

- *CANTATA-MSU*, randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem PLC (placebo) +MET+SU [Wilding 2013];
- *CANTATA-D2* randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem SITA+MET+SU [Scherthaner 2013];
- *Rodbard 2016* – randomizowane, zaślepienie badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SITA względem terapii MET+SITA+PLC [Rodbard 2016].

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

²¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

9. Załączniki

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

Tabela 16.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.2 i 5.1

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja typów cukrzycy według PTD i ADA.....	17
Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę.....	19
Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej	21
Tabela 4. Zalecenia dotyczące monitorowania dorosłych chorych na cukrzycę.....	27
Tabela 5. Zalecana częstość samokontroli glikemii	28
Tabela 6. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019–2025	30
Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2.....	43
Tabela 8. Technologie medyczne stosowane w terapii cukrzycy typu 2	68
Tabela 9. Liczba chorych stosujących terapie przeciwhiperlikemiczne, podlegające refundacji w Polsce, na podstawie danych z bazy LEK.....	75
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Invokana®.....	82
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji, stanowisk i opinii finansowych wydanych przez AOTMiT dla kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy.....	89
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla kanagliflozyny wydanych przez zagraniczne organizacje	95
Tabela 13. Opcje terapeutyczne rozważane jako potencjalne komparatory dla KAN w rozpatrywanej populacji docelowej	100
Tabela 14. Charakterystyka komparatorów dla produktu leczniczego Invokana® w analizowanym wskazaniu	104
Tabela 15. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	114
Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	119

11. Spis rysunków

Rysunek 1	Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 według wytycznych PTD 2023 wśród chorych uprzednio nieleczonych farmakologicznie.....	35
Rysunek 2.	Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 według wytycznych PTD 2023 wśród chorych uprzednio leczonych farmakologicznie.....	36
Rysunek 3.	Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 według wytycznych ADA 2023 oraz ADA/EASD 2022.....	39
Rysunek 4.	Algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 według wytycznych ADA 2023 oraz ADA/EASD 2022 – cd.	40
Rysunek 5.	Rozpowszechnienie stosowanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy.....	77
Rysunek 6.	Rozkład geograficzny refundacji inhibitorów SGLT-2 w Europie.....	81

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
ADA 2020	Buse J., Wexler D., Tsapas A. i in., 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), Diabetes Care 2020, 43(2):487-493
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AWA Maymetsi 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Maymetsi (sitagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2023
Bailey 2014	Bailey R.A., Damaraju C.V., Martin S.C. i in., Attainment of diabetes-related quality measures with Canagliflozin versus sitagliptin., Am J Manag Care. 2014 Jan; 20 (1 Suppl): s 16-24
Bataineh 2019	Bataineh Y.A., Al-Khames Aga Q.A., Kurji H.A i in., Efficacy and safety of canagliflozin compared to sitagliptin and glimepiride as add-on therapy in T2DM, Journal of Global Pharma Technology. 11 (7 Supplement) (pp 758-768), 2019
ChPL Diaril®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaril®, https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Diaril_tabl_1_mg.pdf (data dostępu: 15.09.2023 r.)
ChPL Insulatard Penfill®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard Penfill®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf (data dostępu: 12.10.2023 r.)
ChPL Invokana®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.09.2023 r.)
ChPL Jazeta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jazeta®, https://leki.urpl.gov.pl/files/67_Jazeta_100mg_tabl.pdf (data dostępu: 15.09.2023 r.)
ChPL Metformax®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Metformax_500_tabl_500mg.pdf (data dostępu: 12.10.2023 r.)
Cukrzyca MP	Cukrzyca, Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1 . (data dostępu: 12.10.2023 r.)
Czupryniak 2022	Czupryniak L., Płackiewicz-Jankowska E., Strojek K.: Leczenie cukrzycy typu 2 - farmakoterapeutyczna rewolucja dokonana. Omówienie stanowiska American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes 2022. Med. Prakt., 2022; 12: 32-48
EMA 2013	European Medicines Agency, Assessment report Canagliflozin, 19 September 2013, 1-115
EMA 2023	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2023, 1-23

Referencja	Opis bibliograficzny
ESC/EASD 2007	European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes, Wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia – wersja skrócona, Kardiologia Polska 2007, 65 (4): 377-423
Filipek 2009	Filipek B., Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy, Farm Pol 2009, 65 (6): 425-438
Grycel 2019	Grycel S., Błachnio-Zabielska A., Cukrzyca typu 2 – epidemiologia i farmakoterapia, Probl Hig Epidemiol 2019, 100(2): 75-81
GUS 2020	Główny Urząd Statystyczny, <i>Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2019 r. (stan w dniu 31.12.2019)</i> , Warszawa 2020
Higgins 2023	Higgins J.P.T., Thomas J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.4, 2023, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 12.10.2023 r.)
IDF 2021	International Diabetes Federation, <i>DIABETES Data Portal, 10th edition 2021</i> , https://diabetesatlas.org/data/en/ (data dostępu: 15.09.2023 r.)
IPPEZ	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej, Cukrzyca 2025. Strategia Prewencji i Leczenia Cukrzycy w Polsce, http://ippep.pl/wp-content/uploads/2019/03/Cukrzyca-20251.pdf (data dostępu: 12.10.2023 r.)
Ji 2015	Ji L., Han P., Liu Y. i in., Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Jan; 17 (1): 23-31
Kapica-Topczewska 2010	Kapica-Topczewska K., Snarska K., Bachórzewska-Gajewska H., Drozdowski W., Powikłania neurologiczne cukrzycy, <i>TERAPIA NR 3 (236), MARZEC 2010</i> , Strona 56-61
Karnafel 2000	Karnafel W., Przewlekłe powikłania cukrzycy – patogeneza, implikacje kliniczne, <i>Przew Lek</i> 2000, 9: 61-68
Kazimierska 2023	Kazimierska I., Skok cywilizacyjny w leczeniu cukrzycy i niewydolności serca, <i>Kurier Medyczny</i> 2023, 4
Kinalska 2004	Kinalska I., Niewada M., Głogowski C. i in., Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP), <i>Diabetologia Praktyczna</i> 2004, 5 (1): 1-8
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tomi.pdf (data dostępu: 12.10.2023 r.)
Korzeniowska 2009	Korzeniowska K., Jabłeczka A., Cukrzyca (Część II), <i>Farmacja współczesna</i> 2009; 2: 36-41
Kotlinowski 2013	Kotlinowski J., Dulak J., Józkowicz A., Cukrzyca typu 2 upośledza funkcjonowanie komórek progenitorowych śródbłonna, <i>Postępy Biochemii</i> 2013, 59 (3): 257-266
Leiter 2016	Leiter L.A., Langslet G., Vijapurkar U. i in., Simultaneous Reduction in Both HbA1c and Body Weight with Canagliflozin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin., <i>Diabetes Ther.</i> 2016 Jun; 7 (2): 269-78
Moczulski	Moczulski D., Obraz kliniczny cukrzycy, Po dyplomie

Referencja	Opis bibliograficzny
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, Cukrzyca, https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca (data dostępu 17.09.2023 r.)
NFZ 2023	Aplikacja NFZ, Interaktywna wersja raportu "NFZ o zdrowiu, Cukrzyca" https://shiny.nfz.gov.pl/cukrzyca/ (data dostępu : 15.09.2023 r.)
Nowakowski 2002	Nowakowski A., Epidemiologia cukrzycy, Diabetologia Praktyczna 2002, 3 (4): 181-185
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
Otto-Buczowska 2014	Otto-Buczowska E. Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy — nowa grupa leków w leczeniu cukrzycy, Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 5, 238–241
Patel 2016	Patel C.A., Bailey R.A., Vijapurkar U. i in., A post-hoc analysis of the comparative efficacy of Canagliflozin and glimepiride in the attainment of type 2 diabetes-related quality measures., BMC Health Serv Res. 2016 Aug 5; 16 (a): 356
Raport 2022	Czupryniak L., Dzida G., Gierczyński J. i in., Rozwój terapii w diabetologii, Warszawa 2022, https://diabetyk.org.pl/wp-content/uploads/2022/11/Raport.pdf (data dostępu: 09.10.2023r.)
Raport PTD 2021	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne i Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, Ocena dostępu do nowoczesnej farmakoterapii (inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1) w cukrzycy typu 2 w świetle rekomendacji klinicznych – analiza blisko 2 lata po refundacji, https://diabetyk.org.pl/wp-content/uploads/2021/10/RAPORT_FINAL_last.pdf (data dostępu: 09.10.2023r.)
Rodbard 2016	Rodbard H., Seufert J., Aggarwal N. i in., Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin, Diabetes Obes Metab. 2016, 18(8):812-819
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
Schernthaner 2013	Schernthaner G., Gross J.L., Rosenstock J. i in., Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonyleurea: a 52-week randomized trial., Diabetes Care. 2013 Sep; 36 (9): 2508-15
SITA-CANA (García de Lucas 2018)	García de Lucas M., Pérez Belmonte L., Suárez Tembra M. i in., Efficacy and safety of replacing sitagliptin with canagliflozin in real-world patients with type 2 diabetes uncontrolled with sitagliptin combined with metformin and/or gliclazide: The SITA-CANA Switch Study, Diabetes Metab. 2018, 44(4): 373-375

Referencja	Opis bibliograficzny
Sterczyński 2019	Sterczyński R., Maciej Miłkowski: Flozyny to szansa na odsunięcie w czasie insulinoterapii, Puls medycyny, 2019
Szadkowska 2012	Szadkowska A., Ostre stany w cukrzycy, Family Medicine & Primary Care Review 2012, 14 (2): 286-290
Terlecki 2011	Terlecki M., Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w obserwacji szpitalnej i odległej, Praca doktorska, Kraków 2011, 1-179
UMWŁ	Urząd Marszałkowski Województwa Łódzkiego, Program zapobiegania i wczesnego wykrywania cukrzycy typu 2, 2017, https://rpo.lodzkie.pl/images/2017/808-nabor-10.3.2/zal14.pdf (data dostępu: 12.10.2023 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
WHO 2014	World Health Organization, Światowy Raport na temat cukrzycy, 2014, 1-4
Wilding 2013	Wilding J.P., Charpentier G., Hollander P. i in., Efficacy and safety of Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial., Int J Clin Pract. 2013 Dec;67 (12): 1267-82
Wiraszka 2017	Wiraszka G., Rutkowska A., Stępień R., Nowak-Starz G., Sociodemographic and emotional determinants of health behaviour of diabetic patients in the prevention of diabetic foot syndrome, Journal of Public Health, Nursing and Medical Rescue 2017, 4: 29-35
Zdrojewski 2016	Zdrojewski T., Strojek K., Materiał na konferencję prasową w dn. 9 marca 2016 Komitet Zdrowia Publicznego PAN, Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku - pierwsze kompletne i wiarygodne opracowanie. Analizy Komitetu Zdrowia Publicznego PAN, Warszawa 2016, 1-5
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AACE 2022	Blonde L., Umpierrez G. E., Reddy S. S. i in., American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2022 update, Endocrine Practice, 28(10), 923-1049
AACE 2023	Samson S. L., Vellanki P., Blonde L. i in., American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: comprehensive Type 2 diabetes management algorithm—2023 update, Endocrine Practice 2023, 29(5), 305-340.
ADA 2023	ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. i in., American Diabetes Association. Introduction and methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 2023; 46 (Suppl. 1):S1–S4
ADA EASD 2022	Davies M. J., Aroda V. R., Collins B. S. i in., Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Diabetes care 2022, 45(11), 2753-2786

Referencja	Opis bibliograficzny
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group, Canagliflozin (Invokana®), Reference No. 859, 2013, https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/canagliflozin-invokana1/ (data dostępu: 12.10.2023 r.)
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group, Canagliflozin (Invokana®), Reference No. 2747, Publication date:16/07/2015
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDEC Final Recommendation Canagliflozin (Invokana – Janssen Inc.), Indication: Type 2 Diabetes Mellitus, 2015, 1-6
CDA 2020	Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update, Can J Diabetes. 2020 Oct;44(7):575-591
ESC 2023	Marx N., Federici M., Schütt K. i in., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, 44(39), 4043-4140
G-BA 2020	Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on the Initiation of a Renewed Benefit Assessment According to Section 35a, Paragraph 1, SGB V in Conjunction with Section 3, Paragraph 1, No. 4 of the Ordinance on the Benefit Assessment of Pharmaceuticals (AM-NutzenV) and Chapter 5, Section 13 of the Rules of Procedure of the G-BA (VerfO): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Canagliflozine and Canagliflozine/Metformin, 2020
HAS 2014	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion 5 November 2014 Invokana 100/300 mg, film-coated tablet, 2014, 1-39
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Summary 21 October 2020, Invokana 100 mg, film-coated tablets, reevaluation, 2020
Li 2021	Li S., Vandvik P., Lytvyn L. i in., SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. BMJ. 2021 May 11; 373: n1091
LMMG	Lancashire Medicines Management Group, Invokana®, https://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines-library/canagliflozin-ta315/ (data dostępu: 12.10.2023 r.)
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics, Canagliflozin (Invokana®), 2014, http://www.ncpe.ie/drugs/canagliflozin-invokana/ (data dostępu: 12.10.2023 r.)
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence, Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, 2014, 1-59
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Review of NICE Technology Appraisal Guidance No. 315; Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, 2017, 1-2
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management, 2015. Last updated 29 June 2022, 1-59
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Product: Canagliflozin, tablet, 100 mg and 300 mg, Invokana®, 2013, 1-9

Referencja	Opis bibliograficzny
PTD 2023	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2023, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Curr Top Diabetes, 2023; 3 (1): 1–140
RACGP 2020	The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020
REK 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana®, kanagliflozyna we wskazaniach leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 u których kanagliflozyna może być stosowana, 2014, 1-12
REK 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, 2018, 1-19
REK 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 36/2021 z dnia 2 kwietnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, 2021, 1-18
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, canagliflozin, 100mg and 300mg film-coated tablets (Invokana®), 2014, 1-15
WHO/IDF 2020	Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva: World Health Organization; 2020 (WHO/UCN/NCD/20.1), Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO