

Analiza Problemu Decyzyjnego

Jardiance[®] (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2

leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$

i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wersja 1.0
Kraków 2024

Wykonawca

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

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 1 sierpnia 2024 r.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11).....	15
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Obraz kliniczny.....	16
2.4 Rozpoznanie	17
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	18
2.6 Epidemiologia	21
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	29
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	32
2.9 Aktualna praktyka kliniczna	33
2.9.1 Wytyczne kliniczne	47
2.9.2 Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce	66
2.1 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	67
3 Wybór populacji docelowej.....	69
4 Liczebność populacji docelowej	71
5 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).....	74
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	75
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	83
6 Rekomendacji agencji HTA	84
6.1 Rekomendacje AOTMiT	84
6.2 Rekomendacje zagraniczne	85
7 Dobór komparatorów.....	94
8 Dobór punktów końcowych	97
9 Zakres analiz.....	100
9.1 Analiza kliniczna.....	100
9.2 Analiza ekonomiczna	102

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	103
10	Załączniki.....	105
10.1	Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2.....	105
10.2	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	155
10.3	Wkład autorów w opracowanie raportu	158
	Spis Tabel.....	159
	Spis Wykresów.....	161
	Piśmiennictwo	162

Wykaz skrótów

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania empagliflozyny (Jardiance®) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z 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, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość), w związku z proponowanym rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek hipoglikemizujący oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

Problem zdrowotny

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

się nadwagę i otyłość, małą aktywność fizyczną czy nadciśnienie tętnicze.

W ponad połowie przypadków cukrzyca typu 2 przebiega bezobjawowo, co sprzyja rozwojowi powikłań i opóźnia moment postawienia diagnozy. Do typowych objawów cukrzycy zalicza się utrzymujący się podwyższony poziom glukozy we krwi, który powoduje zwykle wystąpienie objawów tj. wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność wynikające z odwodnienia oraz rzadziej chudnięcie. Do badań przesiewowych w kierunku cukrzycy należy oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej lub oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

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

W 2023 r. zachorowania na cukrzycę typu 2 w populacji polskiej odnotowano u **3,24 mln osób dorosłych, a standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości wyniósł 105,14:1 000.**

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Oceniana interwencja

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

Najnowsze wytyczne kliniczne wskazują, że wybór leków przeciwcukrzycowych powinien być zindywidualizowany i uwzględniać przede wszystkim schorzenia towarzyszące. Empagliflozyna wskazywana jest jako terapia pierwszego wyboru w grupie chorych z podwyższonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, jako lek o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tego schorzenia oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową.

Praktyka kliniczna, populacja docelowa i dobór komparatorów

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy w terapii cukrzycy typu 2 stosuje się podejście wieloczynnikowe, a przy wyborze leczenia farmakologicznego istotną rolę ogrywa obecność innych niż glikemia czynników/chorób współistniejących. W dalszym ciągu w terapii stosowane są leki z różnych grup tj.: metformina, inhibitory SGLT-2, pochodne sulfonilomocznika, leki inkretynowe (inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1/GP1) lub agonista PPAR- γ . Dodatkowo wytyczne wskazują, że na każdym etapie

leczenia możliwe jest również rozpoczęcie insulinoterapii.

Należy przy tym podkreślić, że wytyczne wskazują, że inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia (*PTD 2024, ADA 2024, ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023, CDA 2020*) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (*NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020*). Poza inhibitorami SGLT-2 w tej grupie pacjentów rekomenduje się zastosowanie głównie agonistów receptora GLP-1 (*PTD 2024, ADA 2024, ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023, CDA 2020*).

W Polsce finansowaniem objęte są inhibitory α -glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, liksysestatyd [w skojarzeniu z insuliną glargine], semaglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna; wildagliptyna), glukagon i insuliny (*MZ 17/06/2024*).

Łączną nową populacją refundacyjną dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Zapisy te wskazują, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c w zakresie ≥ 7 do $< 7,5\%$. Komparatorem dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny i jej analogi. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej nowej, wnioskowanej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 oraz skojarzenie liksysenatyd + insulina glargine. Pozostałe inhibitory SGLT-2 są obecnie refundowane w populacji tożsamej z obecną populacją refundacyjną dla empagliflozyny i nie są finansowane ze środków publicznych u chorych stanowiących nową wnioskowaną populację refundacyjną dla empagliflozyny. Z kolei refundowane preparaty agonistów receptora GLP-1 – dulaglutyd i semaglutyd oraz skojarzenie liksysenatyd + insulina glargine, są udostępniane chorym na innych niż wnioskowane warunkach, częściowo odpowiadających obecnej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny tj. u pacjentów przed włączeniem insuliny,

leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Refundacją w warunkach polskich objęte są także inhibitory DPP-4, a warunki ich finansowania zakładają ich zastosowanie: w skojarzeniu z metforminą, u chorych u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c $> 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące) lub w we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej leki z tej grupy nie są wskazywane jako opcje preferowane u chorych, dla których celem leczenia pozostaje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (ADA 2024, AACE 2023).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0,

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$) oraz z 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, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość);
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. *Standard of Care*);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność kliniczna: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem); zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej); zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna); niewydolność serca; zdarzenia mikronaczyniowe; hospitalizacje; kontrola glikemii; kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego; utrzymanie czynności nerek; jakość życia
 - bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji.

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

Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance®, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej,

uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance® powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance® w wykazie leków refundowanych stosowanych w populacji chorych zgodnej z wnioskiem.

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych:

minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania empagliflozyny (Jardiance®) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z 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, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość), w związku z proponowanym rozszerzeniem populacji refundacyjnej o chorych stosujących jeden lek hipoglikemizujący oraz chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)

Cukrzyca zdefiniowana jest jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wywołaną poprzez defekt wydzielania lub działania insuliny. Na skutek długotrwałego utrzymywania się hiperglikemii w jej przebiegu dochodzi do uszkodzenia oraz zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, w tym serca, naczyń krwionośnych, nerek i oczu (*Sieradzki 2023*).

Zgodnie z klasyfikacją WHO cukrzyca opisywana jest kodem ICD-10 E11 (*ICD-10 2019*), a wg klasyfikacji ICD-11 kodem 5A11 (*ICD-11 2024*).

Z uwagi na etiologię schorzenia w klasyfikacji WHO wyróżniono cztery główne typy cukrzycy (tabela poniżej). Dodatkowo możliwe jest wyróżnienie dodatkowych typów cukrzycy – hybrydowych postaci cukrzycy oraz cukrzycy niesklasyfikowanej. Klasyfikacja ta umożliwia więc modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania jej etiologii (*Sieradzki 2023, WHO 2019*).

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy (*Sieradzki 2023, WHO 2019*).

Klasyfikacja	Charakterystyka
cukrzyca typu 1	<ul style="list-style-type: none"> spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki, którego przyczyną jest proces immunologiczny lub przyczyna nie jest znana (idiopatyczna), co zwykle doprowadza do bezwzględnego niedoboru insuliny,
cukrzyca typu 2	<ul style="list-style-type: none"> wywołana postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny rozwijającym się w warunkach insulinooporności,

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Klasyfikacja	Charakterystyka
cukrzyca o znanej etiologii	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca wywołana: defektami genetycznymi czynności komórek β trzustki lub działania insuliny, chorobami zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatiami, przez leki lub inne substancje chemiczne, zakażenia, inne zespoły genetyczne niekiedy związane z cukrzycą,
cukrzyca ciążowa lub cukrzyca w ciąży	<ul style="list-style-type: none"> diagnozowana w 2. lub 3. trymestrze ciąży.
hybrydowe postacie cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> hybrydowe postacie cukrzycy: <ul style="list-style-type: none"> wolno rozwijająca się cukrzyca autoimmunologiczna u dorosłych cukrzyca typu 2 z tendencją do występowania ketozy
cukrzyca niesklasyfikowana	<ul style="list-style-type: none"> określenie czasowe stosowane w przypadku niejednoznacznego rozpoznania

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiopatogeneza cukrzycy typu 2 jest procesem złożonym, w którym istotne znaczenie mają interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, a także upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność o różnym nasileniu (*Sieradzki 2023*).

Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę (*PTD 2024, Sieradzki 2023*).

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

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

2.3 Obraz kliniczny

Cechą wspólną wszystkich typów cukrzycy jest utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy we krwi, które powoduje zwykle wystąpienie objawów tj.: wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, a rzadziej także spadek masy ciała, kwasica ketonowa i śpiączka ketonowa czy zakażenia skóry lub układu moczowo-płciowego (*Sieradzki 2023, PTD 2024*). Należy jednak zauważyć, że objawy te występują stosunkowo częściej wśród chorych z cukrzycą typu 1 niż typu 2.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Ponadto u większości chorych z cukrzycą typu 2, pomimo utrzymującej się hiperglikemii choroba przebiega bezobjawowo (Sieradzki 2023).

2.4 Rozpoznanie

Zgodnie z wytycznymi *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego* (PTD) badania mające na celu wykrycie cukrzycy należy przeprowadzać raz do roku wśród pacjentów z grup ryzyka rozwoju cukrzycy (patrz tabela powyżej) niezależnie od ich wieku, a wśród osób powyżej 45. roku życia raz na trzy lata (PTD 2024).

Do badań tych należą oznaczenie glukozy w osoczu krwi żyłnej w momencie występowania objawów choroby (glikemia przygodna) i na czczo oraz doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) (PTD 2024). Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej oznacza się za pomocą metod enzymatycznych z użyciem analizatora biochemicznego. Z kolei doustny test tolerancji glukozy wykonywany jest na czczo, 8-14 godzin po ostatnim posiłku, u osoby wypoczętej i po przespanej nocy, po 3 dniach spożywania przeciętnej diety o normalnej zawartości węglowodanów. Po pobraniu krwi żyłnej na czczo pacjent wypija w ciągu 5 minut 250-300 ml wody, w której rozpuszczono 75 g bezwodnej glukozy. Krew do badania pobiera się po 120 minutach oczekiwania, w czasie których pacjent powinien powstrzymać się od wykonywania wysiłku fizycznego, palenia tytoniu i spożywania dodatkowych posiłków (Sieradzki 2023).

Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg zaleceń PTD podsumowano poniżej:

Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej (PTD 2024).

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

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

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

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

IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (z ang. *impaired fasting glucose*); NFG – prawidłowa glikemia na czczo (z ang. *normal fasting glucose*);

IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*); NGSP – Narodowy Program Standaryzacji Glikohemoglobiny (z ang.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

National Glycohemoglobin Standardization Program); NGT – prawidłowa tolerancja glukozy (z ang. *normal glucose tolerance*); OGTT – doustny test tolerancji glukozy (z ang. *oral glucose tolerance test*).

W przypadku, gdy u chorego występują objawy cukrzycy należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej. W sytuacji braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l) cukrzycę można rozpoznać na podstawie dwukrotnego oznaczenia glikemii na czczo w godzinach porannych (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia) lub jednorazowego oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Dodatkowo należy wykonać doustny test obciążenia glukozą u osoby z uzasadnionym podejrzeniem nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, jeśli wynik jedno- lub dwukrotnego pomiaru glikemii na czczo wynosi 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) lub glikemii na czczo < 100 mg/dl (5,6 mmol/l), lub HbA1c < 6,5% (≥ 48 mmol/mol) (PTD 2024).

Zgodnie z opinią ekspertów PTD można uznać, że wartość glikemii na czczo, glikemii w 120. minucie OGTT i HbA1c w takim samym stopniu są podstawą do celów diagnostycznych, pomimo że wykrywają cukrzycę u różnych osób. W porównaniu z glikemią na czczo i HbA1c badanie glikemii w 120. minucie OGTT wykrywa większą liczbę osób z cukrzycą i stanami przedcukrzycowymi (PTD 2024).

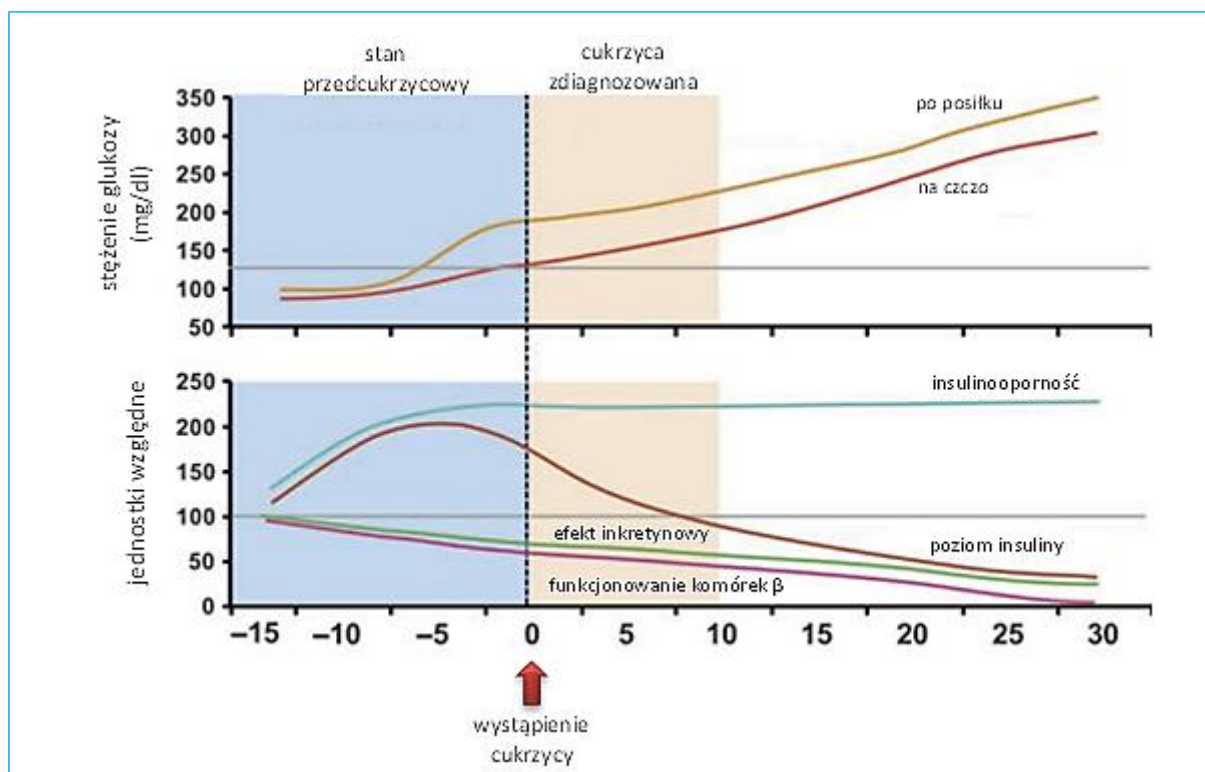
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o postępującym i dynamicznym przebiegu (Sieradzki 2023, Hupfeld 2016) (patrz wykres poniżej). U większości chorych pierwszym etapem choroby jest rozwój insulinooporności, która w początkowym etapie kompensowana jest poprzez zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, skutkujące hiperinsulinemią pozwalającą utrzymać relatywnie prawidłowe stężenie glukozy. U części chorych kompensacyjna hiperinsulinemia jest niewystarczająca i dochodzi u nich do rozwoju nieprawidłowej tolerancji glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*, IGT). Pomimo, iż stan ten u części z nich może być odwracalny, należy go traktować jako przejściowy etap w rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza wśród osób pochodzących z niektórych grup etnicznych (Hupfeld 2016). Ostatnim etapem rozwoju choroby jest całkowite wyczerpanie możliwości wydzielniczych komórek β trzustki (Sieradzki 2023).

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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



Długotrwały stan niewyrównania metabolicznego w przebiegu cukrzycy typu 2 przyczynia się do rozwoju powikłań (Sieradzki 2023). Można podzielić je na ostre oraz przewlekłe, co opisuje tabela poniżej.

Tabela 4. Powikłania cukrzycy (Sieradzki 2023).

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Najistotniejszy wpływ na rokowanie u chorych na cukrzycę typu 2 mają powikłania sercowo-naczyniowe. Współistnienie cukrzycy z chorobą niedokrwienną serca obciążone jest rokowaniem gorszym niż u chorych bez cukrzycy (Tandera 2015). Wykazano m.in., iż ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę jest 3,5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Stwierdzono ponadto, że wcześniejsze przebycie incydentu sercowo-naczyniowego jest silnym predyktorem kolejnego epizodu – rocznie występuje on u 6,1% takich chorych z cukrzycą typu 2 (Kozek 2015). Szczególnie obciążające dla rokowania jest przebycie zawału serca (Tandera 2015). Udar mózgu występuje około 2-3 razy częściej wśród osób z cukrzycą typu 2 niż u osób bez cukrzycy, a nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około 25% chorych z cukrzycą typu 2 w momencie jej rozpoznania (Sieradzki 2023). U chorych z cukrzycą częstość występowania choroby niedokrwiennej tętnic obwodowych wzrasta wraz z wiekiem i czasem trwania cukrzycy (Janeczko 2007). Szacuje się, że w Polsce około 70% zgonów następuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (Sieradzki 2023).

Istotne znaczenie we wpływie na rokowanie przypisuje się działaniom mającym na celu wczesne rozpoznawanie stanów przedcukrzycowych oraz postępowaniu behawioralnemu zapobiegającemu lub opóźniającemu rozwojowi cukrzycy, a zwłaszcza redukcji masy ciała. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet pomimo braku różnic w wyrównaniu glikemii na bardziej zaawansowanym etapie choroby w porównaniu do grupy kontrolnej (Sieradzki 2023).

2.6 Epidemiologia

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

W ramach ekspertyzy „Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ oraz pacjentów – A.D. 2017” przeprowadzono analizę chorobowości na próbie losowej 384 tys. osób (stratyfikowanej według 16

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Z kolei zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawionymi w opracowaniu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” **chorobowość rejestrowana wśród pacjentów dorosłych** (tj. liczba osób chorych na cukrzycę, zdefiniowanych jako osoby, którym w danym roku lub poprzedzających trzech latach udzielono co najmniej jedno świadczenie finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym cukrzycy [E10-E14 wg ICD-10 wraz z rozszerzeniami] i która żyła na koniec danego roku) **w 2023 r. wynosiła 3,24 mln osób, a standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości 105,14:1 000. Zachorowalność rejestrowana** (tj. liczba nowych zachorowań na cukrzycę zdefiniowana jako liczba osób, którym w danym roku udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym cukrzycy i nie udzielono takiego świadczenia w poprzedzających trzech latach) **w 2023 r. wśród pacjentów dorosłych wniosła 445,97 mln, a współczynnik zachorowalności 14,49:1 000 (NFZ 2024).**

Tabela 5. Epidemiologia cukrzycy w Polsce.

Źródło	Wiek chorych	Okres badania	Chorobowość	Zapadalność
cukrzyca				
NFZ 2024	≥18 lat	2023 r.	3,24 mln (105,14:1 000)	445,97 mln (14,49:1 000)
		2022 r.	3,10 mln (100,71:1 000)	383,89 mln (12,46:1 000)

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Wiek chorych	Okres badania	Chorobowość	Zapadalność
		2021 r.	3,02 mln (96,86:1 000)	381,96 mln (12,27:1 000)
		2020 r.	2,96 mln (94,51:1 000)	300,92 mln (9,61:1 000)
		2019 r.	2,97 mln (94,36:1 000)	379,01 mln (12,06:1 000)
		2018 r.	2,86 mln (90,99:1 000)	342,82 mln (10,89:1 000)
NFZ 2019	≥18 lat	2018 r.	9,1% (82,9:1 000) #	10,9:1 000
		2017 r.	8,9% (81,9:1 000) #	10,7:1 000
		2016 r.	8,6% (80,5:1 000) #	10,8:1 000
		2015 r.	8,3% (78,9:1 000) #	10,5:1 000
		2014 r.	8,1% (78,2:1 000) #	10,3:1 000
		2013 r.	7,9% (77,6:1 000) #	9,6:1 000
PZH 2019	≥18 lat	2017 r.	• 8,0%	-
PolSenior2 (Wierucki 2022)	≥60 lat		• kobiety: 20,3% (95% CI: 18,3; 22,4) • mężczyźni: 24,2% (95% CI: 21,9; 26,6)	-
PolSenior (Puzianowska-Kuznicka 2021)	≥65 lat		23,1%	-
WOBASZ (Rutkowski 2020)	≥18 lat	2013-2014 r.	8,4%	-
Topór-Mądry 2019	≥18 lat	2013 r.	6,97%	-
NATPOL 2011 (Rutkowski 2014)	18-79 lat	2011 r.	• osoby świadome choroby: 5% • osoby nieświadome choroby)^: 1,7%	-
IDF Diabetes Atlas (IDF 2013, IDF 2014, IDF 2015, IDF 2017, IDF 2019, IDF 2021)	20-79 lat	2021 r.	9,4% (95% CI: 8,0; 10,3)	
		2020 r.	-	
		2019 r.	14,2 (95% CI: 10,2; 17,6)	
		2018 r.	-	
		2017 r.	7,6 (95% CI: 5,6; 21,6)	-
		2016 r.	-	
		2015 r.	7,6% (95% CI: 6,6; 21,5) ^^	
		2014 r.	7,08%	
2013 r.	6,50%			
Polakowska 2011	20-74 lat	2003-2005	6,8%	-
Walicka 2015	populacja ogólna	2014 r.	• na podstawie kodów ICD-10: 4,61% • na podstawie refundacji OADs, insulin i pasków do glukometrów: 6,08%	-
WHO 2014	≥ 18 lat	2014 r.	8,9% (95% CI: 4,7; 13,20)*	-

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Wiek chorych	Okres badania	Chorobowość	Zapadalność
cukrzyca typu 2				
<i>Sieradzki 2023</i>	populacja ogólna -		1,6-4,7%	200: 100 000 osób
<i>Fendler 2012</i>	0-18 lat	2012 r.	1,0:100 000	-
#	standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości;			
^	spełniające kryteria cukrzycy na podstawie oznaczenia stężenia glukozy na czczo;			
^^	dane prognozowane;			
*	wartość standaryzowana do wieku;			
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>oral antidiabetic agents</i>).			

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

Tabela 6. Epidemiologia cukrzycy typu 2 wg danych NFZ.

Rok	Liczba chorych	Źródło
2011	2 271 985 [^]	<i>AOTMiT Bydureon 2014, AOTMiT Eucreas 2013, AOTMiT Forgixa 2013, AOTMiT Galvus 2013, AOTMiT Lantus 2013, AOTMiT Victoza 2013</i>
2012	2 221 580 [^]	<i>AOTMiT Bydureon 2014, AOTMiT Eucreas 2013, AOTMiT Forgixa 2013, AOTMiT Galvus 2013, AOTMiT Lantus 2013, AOTMiT Victoza 2013</i>
2013	1 815 211 ^{^^}	<i>AOTMiT Levemir 2014</i>
	1 463 746 [^]	<i>AOTMiT Forgixa 2015</i>
2014	0,97 mln	<i>NFZ 2022</i>
	1 627 909 [^]	<i>AOTMiT Abasaglar 2016, AOTMiT Tresiba 2016</i>
	1 766 504 ^{^#}	<i>AOTMiT Maysiglu 2023</i>
2015	1,1 mln	<i>NFZ 2022</i>
	1 631 143 [^]	<i>AOTMiT Abasaglar 2016, AOTMiT Tresiba 2016</i>
	1 810 202 ^{^#}	<i>AOTMiT Maysiglu 2023</i>
2016	1,26 mln	<i>NFZ 2022</i>
	1,41 mln	<i>NFZ 2022</i>
2017	1 862 002 ^{^#}	<i>AOTMiT Maysiglu 2023</i>
	1,55 mln	<i>NFZ 2022</i>
2018	1 900 636 ^{^#}	<i>AOTMiT Maysiglu 2023</i>
	1,68 mln	<i>NFZ 2022</i>
	1 930 465 ^{^#}	<i>AOTMiT Maysiglu 2023</i>
2019	2 025 573 [*]	<i>AOTMiT Trulicity 2021</i>
	2 134 139 [*]	<i>AOTMiT Trulicity 2021</i>
	2 030 307 ^{^#}	<i>AOTMiT Maysiglu 2023</i>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Rok	Liczba chorych	Źródło
2020	2 073 823*	AOTMiT Trulicity 2021
	1 981 724^#	AOTMiT Maysiglu 2023
2021	2 039 312^#	AOTMiT Maysiglu 2023

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

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

* chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniem E11 wg ICD-10 sprawozdanym jako rozpoznanie główne lub współistniejące);

dane z bazy SWIAD NFZ dotyczące pacjentów, którzy przynajmniej jeden raz otrzymali receptę na dowolny lek stosowany w cukrzycy.

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

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

Tabela 7. Udział chorych z zawałem serca i cukrzycą.

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
zawał serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
<i>Kudaj-Kurowska 2014</i>	249	57,24 ± 4,76	9%	chorzy z wcześniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (średni czas trwania cukrzycy 9,47 [SD = 5,93] lat) zgłaszający się do Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi
<i>Gać 2009</i>	44	55,7 ± 10,5	9,09%	chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni farmakologicznie; mieszkańcy wsi Boguszyce w powiecie oleśnickim na Dolnym Śląsku
<i>REG-DIAB 2008</i>	14 449	mediana: 62	13,9%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
<i>Kinalska 2004</i>	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	14,9%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
Dzida 2002	172	65,9 ± 9,9	25%	chorzy z cukrzycą typu 2 skierowani z różnych przyczyn na Oddział Medycyny Wewnętrznej szpitala klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Niedziela 2020	25 748	70,6 ± 10,0	28,4%	
Fojt 2021	11 348	68,6 ± 10,3	20,0%	pacjenci z przebyłym zawałem serca i cukrzycą typu 2 z rejestru PL-ACS
zawał serca wśród chorych z cukrzycą				
Młynarczyk 2015	3 804	NSTEMI: <ul style="list-style-type: none"> kobiety: 68 ± 10,3 mężczyźni: 64 ± 11,0 	NSTEMI wśród: <ul style="list-style-type: none"> kobiet z cukrzycą: 49,6% mężczyzn z cukrzycą: 35,1% 	chorzy leczeni inwazyjnie w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrze
		STEMI: <ul style="list-style-type: none"> kobiety: 67,2 ± 11,6 mężczyźni: 60,9 ± 11,1 	STEMI wśród: <ul style="list-style-type: none"> kobiet z cukrzycą: 44,6% mężczyzn z cukrzycą: 27,5% 	
NSTEMI	grupa chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST;			
STEMI	grupa chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST;			

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

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

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

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
choroba niedokrwienna serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
Kinalska 2004	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	42,57%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych
Kudaj-Kurowska 2014	249	57,24 ± 4,76	42%	chorzy z wcześniej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 (średni czas trwania cukrzycy 9,47 [SD = 5,93] lat) zgłaszający się do Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi
Dudzińska 2011	52	63,1 ± 10,1	34,6%	chorzy z cukrzycą typu 2 hospitalizowani w Klinice Endokrynologii lub leczeni ambulatoryjnie w Przyklinicznej Poradni Diabetologicznej i Wojewódzkiej Przychodni Diabetologicznej w Lublinie
REG-DIAB 2008	14 449	mediana: 62 lata	33,8%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata] (średnia ± SD)	Udział [%]	Uwagi
Nazimek-Siewniak 2002	2 175	56 ± 12	11%	chorzy nowozdiagnozowani leczenia ambulatoryjnie w klinice diabetologicznej w Dąbrowie Górniczej; choroba niedokrwienna serca (z ang. <i>coronary artery disease</i>) definiowana jako dusznica bolesna zdefiniowana zgodnie z kryteriami klinicznymi WHO i potwierdzona przez nieprawidłowości elektrokardiogramu lub testów wysiłkowych, niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji lub zawał mięśnia sercowego (niezakończony zgonem i śmiertelny)
choroba wieńcowa serca wśród chorych z cukrzycą typu 2				
Drzewoski 2008	115	65,8 ± 11,99	57%*	chorzy z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania rekrutowani z dwóch oddziałów medycyny wewnętrznej
Witek 2012	6 119	63,8 ± 10,4	41,0%	wyniki Pilotażowego projektu Rejestr Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce prowadzonego wśród chorych leczonych w ośrodkach diabetologicznych II stopnia
Cyganek 2006	182 (chorzy bez retinopatii) 85 (chorzy z retinopatią)	-	<ul style="list-style-type: none"> chorzy bez retinopatii: 37,5% chorzy z retinopatią: 45,7% 	-
Łagowska-Batyra 2010	703 (499 mieszkańcy wsi i 204 mieszkańców miast)	<ul style="list-style-type: none"> mieszkańcy wsi: 63,3 ± 12,2 mieszkańcy miasta: 62,3 ± 12,3 	<ul style="list-style-type: none"> mieszkańcy wsi: 29,3% mieszkańcy miast: 26,2% 	chorzy hospitalizowani w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Radziszewski 2006	62	-	27%	badanie prowadzono wśród chorych z Oddziału Medycyny Wewnętrznej w Dąbrowie Tarnowskiej

*obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

Źródło	Liczebność grupy	Wiek chorych [lata]	Okres badania	Udział [%]	Uwagi
udar mózgu wśród chorych z cukrzycą typu 2					
REG-DIAB 2008	303	61,03 (95% CI: 59,80; 62,2)	sierpień-listopad 2002	6,5%	pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, leczeni w POZ i poradniach specjalistycznych
Kinalska 2004	14 449	mediana: 62 lata	2006	6,27%	chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku > 35 lat poddani terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną
Gorska-Ciebiada 2014	276	73,6 ± 4,8 lat	-	5,07%	chorzy leczeni ambulatoryjnie w klinice należącej do Oddziału Medycyny Wewnętrznej i Diabetologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1. w Łodzi; cukrzyca zdiagnozowana ≥ 1 r. wcześniej

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

<i>Buraczynska 2011</i>	892	60,3 ± 18	2004-2008	5%	chorzy leczeni na Oddziale Medycyny Wewnętrznej, Endokrynologii i Nefrologii oraz ambulatoryjnie w Klinice Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
<i>Bata 2009 (ARETAEUS1)</i>	leczeni przez: • diabetologów: 564 • innych lekarzy: 1150	leczeni przez: • diabetologów: 59,0 ± 11 • innych lekarzy: 60,0 ± 11	styczeń-kwiecień 2009	leczeni przez • diabetologów: 5,1% • innych lekarzy: 3,5%	chorzy z cukrzycą zdiagnozowana w ciągu ostatnich 2 lat; do innych lekarzy należeli głównie lekarze POZ i medycyny wewnętrznej
<i>Nazimek-Siewniak 2002</i>	2175	56 ± 12	1980-1994	1,6%	nowozdiagnozowani chorzy leczeni ambulatoryjnie w klinice diabetologicznej w Dąbrowie Górniczej; udar mózgu zarówno niezakończony zgonem jak i śmiertelny

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

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

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

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

Źródło	Liczebność grupy	Choroba/stan	Liczebność	Udział [%]
<i>NFZ 2019</i>	1,77 mln	• nadciśnienie tętnicze (ICD-10 I10-I14)	264,3 tys.	14,9%*

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Koszty bezpośrednie

Zgodnie z ekspertyzą przygotowaną przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Komisje ds. oceny epidemiologii cukrzycy w Polsce oraz ds. oceny kosztów cukrzycy i ich uwarunkowań w Polsce Komitetu Zdrowia Publicznego PAN oraz firmę PEX PharmaSequence „Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ oraz pacjentów – A.D. 2017” w 2017 r. z powodu cukrzycy NFZ finansował leczenie 2 512,3 tys. osób, czyli 8% populacji dorosłych obywateli Polski. Całkowite obciążenie budżetu NFZ kosztami cukrzycy, rozumianymi jako suma leczenia cukrzycy, jej powikłań i cięższego przebiegu chorób współistniejących, w 2017 roku wyniosło 6 073 mln zł., z czego 46,5% (kwotę 2 825 mln) NFZ wydał na świadczenia i refundację leków bezpośrednio związanych z rozliczeniem diagnostyki i leczenia cukrzycy. Z kolei 53,5% tej kwoty (3 248 mln zł) to koszt bardziej kosztochłonnego leczenia osób z cukrzycą w porównaniu do kosztów leczenia pozostałych osób korzystających ze świadczeń finansowanych przez NFZ, który wynika to z faktu, iż chorzy na cukrzycę częściej chorują na inne schorzenia, a przebieg ich chorób jest na ogół cięższy. Oszacowano, iż średni koszt leczenia jednego pacjenta z cukrzycą jest o 82,5% wyższy od pacjenta tej samej płci i tym samym wieku, ale bez cukrzycy. Dodatkowo wg sprawozdawczości Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) dla NFZ średnia częstość wizyt (z jakichkolwiek powodów) pacjentów chorych na cukrzycę wynosi 9,6 rocznie wobec 6,7 dla pacjentów bez cukrzycy (w grupach standaryzowanych wg wieku i płci do populacji osób z cukrzycą), co stanowi dodatkowe obciążenie dla POZ (PZH 2019). Wg najnowszych danych NFZ w 2023 r. wartość refundacji

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

leczenia cukrzycy w Polsce wyniosła 3 334,73 mln złotych, przy czym wartość refundacji świadczeń dla pacjentów z rozpoznaniem głównym cukrzycy wyniosła 956,5 ml złotych.

Tabela 13. Refundacja leczenia cukrzycy (w mln zł)* (NFZ 2024).

Rok	Ogółem	Świadczenia z rozpoznaniem głównym cukrzycy (E10-E14 wg ICD-10)	Leki stosowane w cukrzycy	Paski do oznaczania poziomu glukozy we krwi	Igły do wstrzykiwaczy insuliny	Wyroby związane z pompami (zestaw infuzyjny, zbiornik na insulinę)	Systemy do ciągłego monitorowania glukozy (CGM, FGM)
2018	1 946,70	429,14	963,22	490,79	0	54,73	8,8
2019	2 047,00	460,71	993,98	510,38	0	62,45	19,5
2020	2 032,30	378,94	1 043,49	498,26	0	69,03	42,6
2021	2 119,80	426,62	1 064,60	500,93	0	72,74	54,9
2022	2 460,37	606,26	1 207,20	498,79	2,5	78,42	67,2
2023	3 334,73	956,5	1 575,76	459,43	2,57	79,71	260,76

Tabela 14. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym cukrzycy* (NFZ 2024).

Rok	Liczba osób, którym udzielono świadczenia (w mln)		Liczba świadczeń (w mln)		Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym cukrzycy (w mln zł)
	Z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym cukrzycy	Z rozpoznaniem głównym cukrzycy	Z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym cukrzycy	Z rozpoznaniem głównym cukrzycy	
2018	2,18	1,78	9,18	5,89	429,14
2019	2,29	1,83	9,6	5,95	460,71
2020	2,23	1,71	9,14	5,3	378,94
2021	2,31	1,78	9,66	5,63	426,62
2022	2,41	1,85	10,4	5,8	606,26
2023	2,71	2,03	13,65	6,9	956,5

* Wartość refundacji świadczeń odnosi się do świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczałtu PSZ (nie uwzględnia zatem m.in. świadczeń udzielonych w ramach stawki kapitałowej POZ, szpitalnych oddziałów ratunkowych). Nie uwzględnia również świadczeń udzielonych w ramach leczenia uzdrowiskowego. W przypadku świadczeń sprawozdanych w ramach ryczałtu systemu podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej uwzględniono ich wartość w oparciu o cenę jednostki sprawozdawczej ryczałtu systemu zabezpieczenia obowiązującą w danym okresie rozliczeniowym. Należy zauważyć, że na wzrost wartości refundacji w 2022 r. wpłynęła Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

Koszty płatnika publicznego wymagają uzupełnienia oceną wydatków ponoszonych bezpośrednio przez pacjentów. Przeciętny pacjent z cukrzycą wydaje na dopłaty do leków i pasków do pomiaru glikemii oraz na opłaty za nierefundowane leki na receptę około 1004 zł rocznie. Jest to znacznie więcej niż przeciętny pacjent bez cukrzycy (w podobnym wieku), wydający średnio 432 zł. W 2017 roku dorośli pacjenci z cukrzycą dopłacali średnio w ciągu roku do wszystkich leków refundowanych: 416 zł (34,6 zł miesięcznie), podczas gdy podobni pacjenci bez cukrzycy (w grupach standaryzowanych względem płci

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

i wieku populacji chorych na cukrzycę) 151 zł (12,6 zł miesięcznie). Wydatki pacjentów dorosłych na niezrefundowane leki na receptę kupowane w aptekach otwartych w roku 2017 wynosiły 588 zł rocznie dla pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy i 281 zł rocznie dla pacjentów bez rozpoznania cukrzycy (*PZH 2019*).

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

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

Znaczną część bezpośrednich kosztów leczenia cukrzycy typu 2 przypisuje się powikłaniom T2DM, a w szczególności powikłaniom sercowo-naczyniowym. W przeglądzie systematycznym obejmującym koszty związane z leczeniem choroby sercowo-naczyniowej w przebiegu cukrzycy typu 2 stwierdzono, że ma ona istotny wpływ na bezpośrednie koszty medyczne zarówno na poziomie pacjenta, jak i populacji. Na poziomie populacji koszty leczenia choroby sercowo-naczyniowej miały udział między 20% a 49% całkowitych kosztów bezpośrednich leczenia T2DM. W analizie w przeliczeniu na pacjenta mediana rocznych kosztów była wyższa u pacjentów z współistniejącą z cukrzycą typu 2 chorobą sercowo-naczyniową (112%), chorobą wieńcową (107%), niewydolnością serca (59%) i udarem (322%), w porównaniu z tymi dla pacjentów z wyłącznym rozpoznaniem cukrzycy typu 2. Średnio leczenie pacjentów z współistniejącą z cukrzycą typu 2 chorobą sercowo-naczyniową skutkowało wzrostem kosztów od 3418 do 9705 USD w porównaniu z leczeniem pacjentów z samą cukrzycą (*Einarson 2018*).

Koszty pośrednie

Realne koszty cukrzycy dla gospodarki są znacznie wyższe od danych prezentowanych przez oficjalne źródła. Fakt ten wynika z pośrednich kosztów choroby, do których zaliczamy między innym utraconą produktywność, renty, a także koszty leczenia powikłań choroby (*Drągowski 2014*). W publikacji *Kotwas 2021* przedstawiono dane dotyczące obciążenia chorobą związanego z diagnozą cukrzycy typu 2

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2.9 Aktualna praktyka kliniczna

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

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

- postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (również osób z otoczenia chorego),
- stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii i jej ewentualne konsekwencje,
- czas trwania cukrzycy,
- oczekiwaną długość życia,
- występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących,
- stopień edukacji pacjenta,
- stosunek korzyści i ryzyka z uzyskania określonych wartości docelowych terapii (PTD 2024).

Tabela 15. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego w leczeniu cukrzycy (PTD 2024).

Kryterium wyrównania
Gospodarka węglowodanowa

Kryterium ogólne: HbA1c \leq 7% (\leq 53 mmol/mol);

Kryteria szczegółowe:

- HbA1c \leq 6,5% (\leq 48 mmol/mol): w odniesieniu do cukrzycy typu 1, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia; w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 (< 5 lat); u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia;
- HbA1c 8,0-8,5% (64–69 mmol/l): w przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, , gdy przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat;
- HbA1c < 6,5% (< 48 mmol/mol) u kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę;
- HbA1c < 6,0% (< 48 mmol/mol) u kobiet będących w II i III trymestrze ciąży, jeśli nie wiąże się z większą częstością hipoglikemii.

U pacjentów stosujących system ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM, z ang. *continuous glucose monitoring*) lub systemy do skanowania (isCGM/FGM) jednym z podstawowych parametrów oceny wyrównania cukrzycy powinien być czas spędzony w glikemii docelowej (TIR, z ang. *time in range*). Dla chorych na cukrzycę typu 2 docelowe wartości TIR powinny wynosić:

- ogólnie 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l) przy procencie odczytów > 70% i czasie w ciągu doby > 16 godzin 48 minut;

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kryterium wyrównania

- u osób starszych/ osób z wysokim ryzykiem hipoglikemii 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l) przy procencie odczytów > 50% i czasie w ciągu doby > 12 godzin.

Gospodarka lipidowa

- stężenie cholesterolu frakcji LDL < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) i redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- stężenie LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) i redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- stężenie LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u osób umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (młode osoby < 35. roku życia z cukrzycą typu 1 bez przewlekłych powikłań i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) lub osoby z cukrzycą typu 2 < 50. roku życia, z czasem trwania cukrzycy < 10 lat, bez innych czynników ryzyka);
- stężenie cholesterolu nie-HDL < 85 mg/dl (2,2 mmol/l) u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- stężenie cholesterolu nie-HDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- stężenie cholesterolu nie-HDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) u osób z cukrzycą umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- stężenie triglicerydów < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).

Ciężnienie tętnicze

- ciśnienie skurczowe: ≤ 130 mm Hg, jeżeli tolerowane, ale nie < 120 mm Hg;
- ciśnienie rozkurczowe: < 80 mm Hg;
- u osób ≥ 65. roku życia rekomendowane jest utrzymywanie ciśnienia skurczowego na poziomie 130–139 mm Hg.

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

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

- terapię behawioralną obejmującą edukację terapeutyczną, leczenie dietetyczne i wysiłek fizyczny;
- leczenie farmakologiczne;
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej;
- leczenie powikłań cukrzycy (*Sieradzki 2023*).

Edukacja i terapia behawioralna

Terapia behawioralna jest niezbędnym elementem leczenia wszystkich osób z rozpoznaną cukrzycą, w każdym wieku. Prawidłowe żywienie w cukrzycy odgrywa istotną rolę w prewencji i leczeniu przewlekłych powikłań cukrzycy, wpływa także na poprawę ogólnego stanu zdrowia. Edukację w zakresie żywienia mogą prowadzić osoby do tego uprawnione (lekarz, dietetyk, pielęgniarka diabetologiczna, edukator diabetologiczny) i powinna ona obejmować wskazówki dotyczące całkowitej kaloryczności

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

diety, rozdziatu kalorii na poszczególne posiłki w ciągu dnia oraz źródeł pokarmów, które zabezpieczają zapotrzebowanie kaloryczne oraz zapotrzebowanie na witaminy i składniki mineralne. Szczegółowe zalecenia dietetyczne powinny być indywidualizowane w zależności od potrzeb i możliwości pacjenta (PTD 2024).

W cukrzycy typu 2 dąży się także do redukcji nadmiaru i utrzymania pożądanej masy ciała chorego, dla których podstawowe znaczenie ma całkowita kaloryczność diety, która powinna umożliwić powolną i systematyczną redukcję masy ciała (o ok. 0,5-1 kg/tydzień). Redukcję masy ciała można osiągnąć, stosując diety o zmniejszonej wartości kalorycznej i różnych proporcjach makroskładników (białka, tłuszcze, węglowodany), nie zaleca się jednak długotrwałego stosowania diet o znacznie obniżonej podaży węglowodanów oraz głódówek. Wszystkim osobom z cukrzycą oraz z nadwagą/otyłością zaleca się kontrolę wielkości porcji. Także wysiłek fizyczny stanowi integralną część postępowania leczniczego – wpływa on korzystnie na wrażliwość na insulinę i kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz sprzyja redukcji masy ciała. Najbardziej odpowiednią formą wysiłku w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w wieku > 65. r.ż. i/lub z nadwagą jest szybki (do zadyszki) spacer, 3-5 razy w tygodniu (ok. 150 min tygodniowo). Osoby bez istotnych przeciwwskazań, szczególnie w młodszych grupach wiekowych, należy zachęcać do zwiększonej aktywności fizycznej, w tym do uprawiania sportu. Takie osoby wymagają dodatkowej edukacji w zakresie efektu glikemicznego wywołanego różnymi rodzajami aktywności fizycznej (np. wysiłek tlenowy, oporowy, interwałowy) (PTD 2024).

Leczenie farmakologiczne

Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 tj. insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny, mieć progresywny charakter i być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia. Wytyczne PTD wyróżniają 3 etapy (praktyczny algorytm prowadzenia farmakoterapii w cukrzycy typu 2, w podziale na pacjentów uprzednio nieleczonych oraz stosujących już terapię przedstawiają wykresy poniżej).

Etap 1. – modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenia aktywności fizycznej do 30-45 min/dzień), zmniejszenie kaloryczności posiłków. Leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leczenie pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy w pierwszej kolejności rozważyć metforminę, inhibitory SGLT-2 oraz agonistów GLP-1. Inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek. Agonisty PPAR-γ oraz saksagliptyny nie należy

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

stosować u osób z niewydolnością serca. Skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego należy oceniać dopiero po kilku tygodniach jego stosowania. Decyzja o rozpoczęciu terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 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 ($HbA1c >8,5\%$). U pacjentów z wymienionych grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien znaleźć się inhibitor SGLT-2 i/lub agonista GLP-1.

Etap 2. – intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1, lub podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1:

- modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metforminy lub inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1, lub podwójnego agonisty receptorów GIP/ GLP-1) lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- γ . Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, przede wszystkim zdiagnozowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także z współistnieniem otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się w pierwszej kolejności stosować preparaty o udowodnionym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 oraz niektórych leków z grupy agonistów GLP-1. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub niektórymi flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitorów DPP-4 lub agonistę PPAR- γ .

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z $HbA1c \geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: metformina, inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1, podwójny agonista receptora GIP/GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ . Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach, co na wcześniejszym etapie, oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperlikemicznych.

Etap 3. – insulinoterapia:

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości. U pacjentów w pierwszej terapii iniekcyjnej np. insulinie bazowej lub agoniście receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1. Preparaty te mogą być także pierwszą terapią iniekcyjną.
- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, pioglitazonu, flozyny) lub agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

Etap 4. – uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperlikemicznego (*simplifikacja*):

- wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nieprzestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia.
- zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperlikemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu (*PTD 2024*).

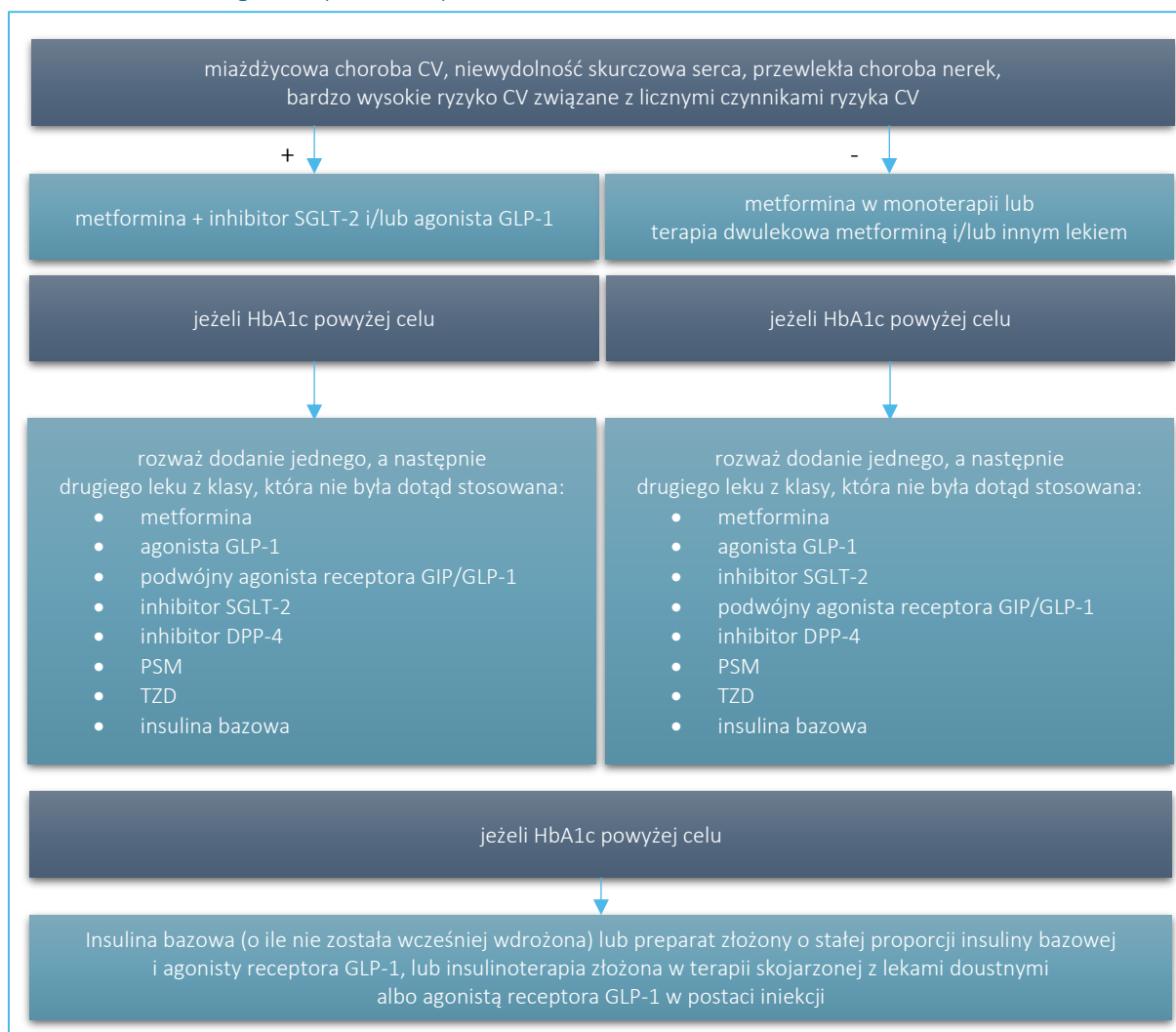
Do kolejnego etapu leczenia należy przejść, jeśli obecnie stosowane leczenie (po 3–6 miesiącach) nie pozwala osiągnąć wartości docelowych HbA1c dla danego pacjenta (*PTD 2024*).

Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, choroby sercowo-naczyniowe, problemy z nerkami, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.) oraz indywidualizować terapię. Wyniki randomizowanych badań klinicznych

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 (PTD 2024).

Wykres 2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2024).



CV – układ sercowo-naczyniowy (z ang. *cardiovascular*); DPP-4 – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*); GLP-1 – glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. *Glucagon-like Peptide-1*); PSM – pochodne sulfonylomocznika; SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy (z ang. *Sodium-Glucose Transport Proteins Type 2*); TZD – tiazolidynediony (agonista PPAR- γ)

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 3. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami (PTD 2024).



CV – układ sercowo-naczyniowy (z ang. *cardiovascular*); DPP-4 – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*); GLP-1 – glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. *Glucagon-like Peptide-1*); PSM – pochodne sulfonilomocznika; SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy (z ang. *Sodium-Glucose Transport Proteins Type 2*); 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.

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

1. zwiększające wydzielanie insuliny:
 - działające na komórki β trzustki – pochodne sulfonilomocznika;
 - działające na układ inkretynowy – inhibitory DPP-4 i agoniści receptora GLP-1;
2. o działaniu obwodowym:
 - zmniejszające insulinooporność – pochodne biguanidu (metformina) i pochodne tiazolidynodionu (pioglitazon);

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- nasilające glikozurię – inhibitory SGLT-2 (tzw. flozyny);
- spowalniające trawienie węglowodanów (akarboza) (*Sieradzki 2023*).

Pochodna biguanidu, jaką jest **metformina** jest jednym z leków zalecanych na pierwszym etapie terapii z jednocześnie wprowadzaną modyfikacją stylu życia (*PTD 2024*), a jej mechanizm działania jest złożony i obejmuje działanie antyhiperglikemiczne, zmniejszanie masy ciała, poprawę profilu lipidowego, obniżanie ciśnienie tętniczego i inne działania kardioprotekcyjne, a także możliwy efekt antyproliferacyjny (*Sieradzki 2023*). Zdarzenia niepożądane związane z terapią metforminą obejmują kwasicę mleczanową oraz występujące najczęściej przejściowo biegunkę, nudności, wymioty, wzdęcia brzucha i metaliczny posmak w ustach (*Sieradzki 2023*).

Spśród **pochodnych sulfonylomocznika** w Polsce stosowane są obecnie jedynie leki II generacji. Wiążą się one ze swoistymi receptorami (SUR1) znajdującymi się wokół ATP-zależnych kanałów potasowych (Kir 6.2) w błonie komórkowej komórek β trzustki i stymulują wydzielanie insuliny. Dodatkowo wykazują one metaboliczne działanie pozatrzustkowe m.in. nasilając transport węglowodanów do tkanki tłuszczowej i mięśni, syntezę glikogenu w wątrobie i mięśniach oraz lipogenezę wątrobową. Z tego powodu należy stosować je w połączeniu z dietą cukrzycową i zwiększoną aktywnością ruchową u chorych bez otyłości z przeciwwskazaniami do metforminy (*Sieradzki 2023, PTD 2024*). Wśród powikłań, które powodują można wymienić hipoglikemię i przyrost masy ciała (*Sieradzki 2023*).

Inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), do których zalicza się będąca przedmiotem niniejszego raportu empagliflozyna ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy w cewce bliższej nefronu i powodują wydalanie jej nadmiaru z moczem, co sprzyja redukcji masy ciała i obniżaniu ciśnienia tętniczego (*Sieradzki 2023*). Z tego względu jednym ze zdarzeń niepożądanych związanych z terapią SGLT-2 są zakażenia układu moczowo-płciowego. Inhibitory SGLT-2 mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu (*PTD 2024*).

Kolejną grupę leków stanowią **agoniści receptora jądrowego PPAR- γ** i należący do nich pioglitazon, który może być stosowany zarówno w monoterapii (przy przeciwwskazaniach do terapii metforminą), jak i w skojarzeniu z innymi lekami (w ramach terapii dwu- lub trójlekowej) (*Sieradzki 2023*). Leki z tej grupy zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę, zmniejszają insulinooporność w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi. Pioglitazon może powodować zatrzymywanie wody i obrzęki (*Dormandy 2009, Sieradzki 2023*), a także zaostrzenia lub przyspieszone występowanie

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

niewydolności serca i z tego względu jest przeciwwskazany u osób z zastoinową niewydolnością serca (*Sieradzki 2023*).

Akarboza (inhibitor α -glukozydazy) ze względu na bardzo duże powinowactwo do enzymu α -glukozydazy hamuje jego działanie prowadząc do zahamowania i spowolnienia trawienia polisacharydów na jego końcowym etapie, co z kolei powoduje zmniejszenie glikemii poposiłkowej i insulinemii (*Sieradzki 2023*).

Do leków inkretynowych zaliczani są **agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1)**. Leki te zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez aktywację receptora GLP-1, w wyniku czego zwiększa się zależne od glukozy wydzielanie insuliny. Ponadto hamują one wydzielanie glukagonu, opóźniają wypróżnianie żołądka i zmniejszają łaknienie, co ułatwia redukcję masy ciała (*Sieradzki 2023*). Leki te wymagają podawania podskórnego i stosowane są na pierwszym lub kolejnych etapach leczenia (*PTD 2024*). Mogą one powodować hipoglikemię, nudności, reakcje w miejscach wstrzyknięcia, ostre zapalenie trzustki i niewydolność nerek (*Sieradzki 2023*).

Do grupy leków inkretynowych zaliczane są także **inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4)**, które są silnymi wybiórczymi inhibitorami DPP-4 i hamują inaktywację endogennych inkretyn (GLP-1 i GIP [glukozozależnego peptydu insulinotropowego]), poprawiają wrażliwość komórek β wysp Langerhansa na glukozę i zwiększają zależne od glukozy wydzielanie insuliny. Inhibitory DPP-4 nie wpływają na prawidłową odpowiedź glukagonu na hipoglikemię i nie powodują przyrostu masy ciała (*Sieradzki 2023*).

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 16. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (PTD 2024).

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

- niedawno rozpoznaną cukrzycę (z możliwością powrotu do typowego algorytmu i wycofania insuliny): glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii (z możliwością powrotu do typowego algorytmu);
- nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny (HbA1c przekraczające docelowe wartości mimo intensyfikacji terapii) (PTD 2024).

Wskazaniami do zmiany terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii są:

- potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglikemii,
- zła tolerancja leków doustnych,
- nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii oraz
- wykorzystanie możliwości hiperglikemicznych agonistów GLP-1, które powinny być pierwszą terapią iniekcyjną w cukrzycy typu 2 (po uwzględnieniu możliwości finansowych pacjenta) (PTD 2024).

Natomiast niezależnie od wartości glikemii insulinoterapię można rozpocząć w przypadku cukrzycy związanej z mukowiscydozą, nosicielstwa mutacji w genach insuliny i podwójnej mutacji w genie glukokinazy lub na uzasadnione życzenie pacjenta (PTD 2024).

W terapii cukrzycy można stosować insulinę ludzką lub analogi insuliny, które są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia oraz pory posiłków chorego (Sieradzki 2023).

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

ludzkich z ludzką insuliną izofanową o pośrednim czasie działania (*Sieradzki 2023*). W poniższej tabeli zestawiono poszczególne rodzaje insulin, początek oraz czas ich działania.

Tabela 17. Rodzaje insulin (*Sieradzki 2023*).

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

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

Tabela 18. Rodzaje dostępnych w Polsce mieszanek insulinowych (insulin dwufazowych) (*Sieradzki 2023*).

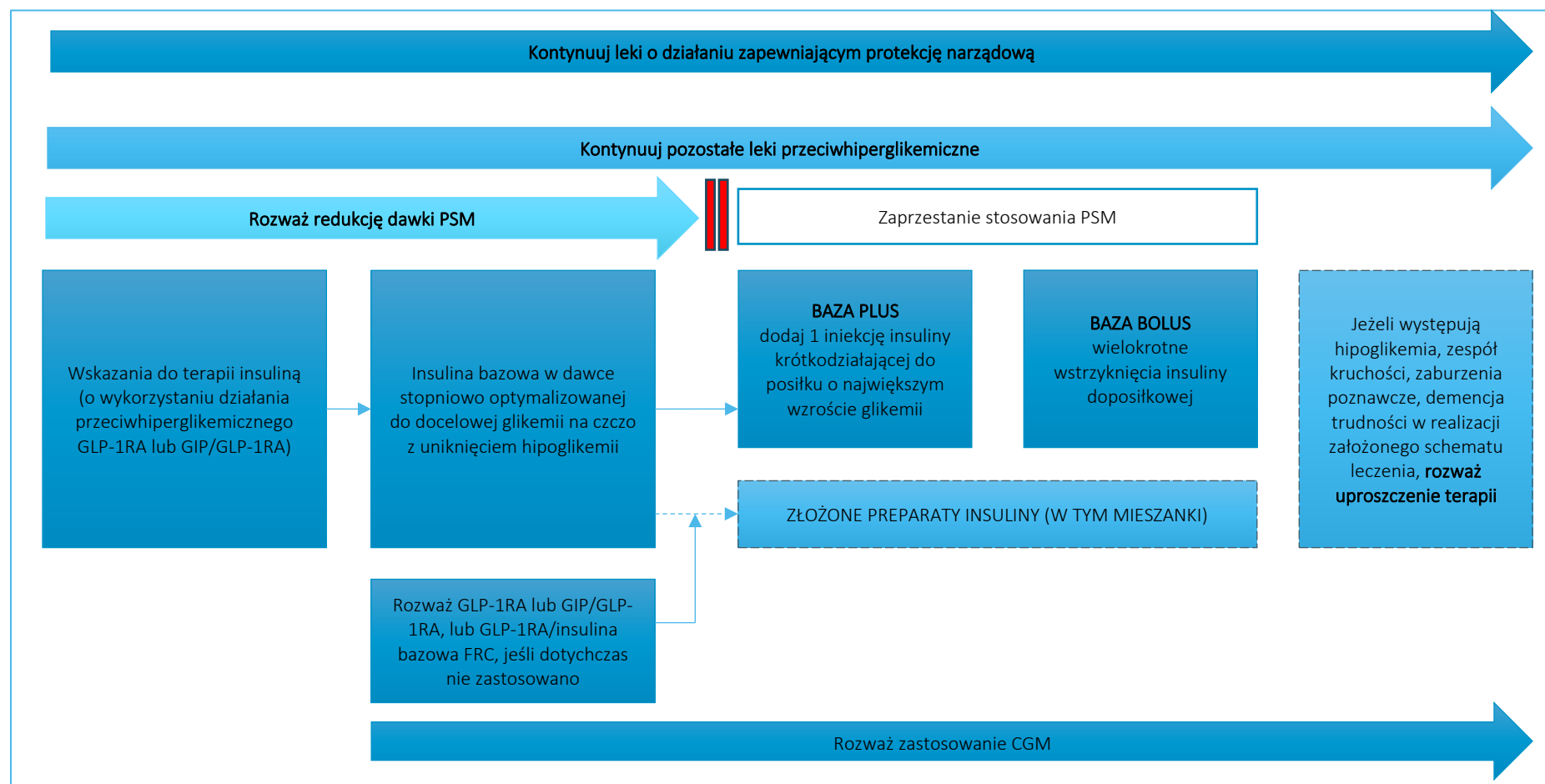
Rodzaje insulin w składzie mieszanki	Zawartość insuliny szybko lub krótko działającej
insulina aspart z zawiesiną protaminową insuliny aspart (analog insuliny)	30%, 50%
insulina aspart z insuliną degludec	30%
insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro (analog insuliny)	25%, 50%
insulina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

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm leczenia insuliną.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wykres 4. Praktyczny algorytm leczenia insuliną cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoaterapii (PTD 2024).



CGM – system ciągłego monitorowania stężenia glukozy (z ang. *continuous glucose monitoring*); GLP-1 – glukagonopodobny peptyd-1 (z ang. *Glucagon-like Peptide-1*); PSM – pochodne sulfonylmocznika.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Insulinoterapia prosta stosowana jest zwykle tylko przejściowo i obejmuje leczenie skojarzone lekami doustnymi i insuliną podstawową (bazową) – insuliną o przedłużonym okresie działania lub długodziałającym analogiem. Początkowo dawka (podawana wieczorem, jeśli występuje hiperglikemia na czczo lub rano, jeśli stwierdza się hiperglikemię w ciągu dnia, a glikemia na czczo jest prawidłowa) wynosi 0,1-0,2 j/kg m.c./dzień lub 10 j/dzień (*Sieradzki 2023*).

W trakcie insulinoterapii można podawać przeciwhiperglikemiczne leki doustne i iniekcyjne leki inkretynowe, stosowane zgodnie z rejestracją u osób leczonych insuliną. U wszystkich pacjentów należy dążyć do utrzymania terapii metforminą, o ile jest ona tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej kontynuacji. W przypadku współistnienia nadwagi lub otyłości należy preferować terapię skojarzoną inhibitorem SGLT-2 lub lekiem inkretynowym (agonista receptora dla GLP-1, podwójny agonista GIP/GLP-1 lub inhibitor DPP-4) z metforminą. Zaleca się kontynuację terapii lekiem o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko sercowo-naczyniowe (*PTD 2024*).

Weryfikacja wyrównania glikemii powinna nastąpić w ciągu 4–5 dni ze stopniowym zwiększeniem dawki o 2–4 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania (*PTD 2024*). Jeżeli dobową dawkę insuliny przekracza 0,3-0,5 j/kg zaleca się rozpoczęcie intensyfikacji leczenia i odstawienie leków stymulujących wydzielanie insuliny (*PTD 2024, Sieradzki 2023*).

W ramach **intensyfikacji leczenia** można wymienić stopniowe dołączenie do insuliny bazowej (podawanej 1-2 razy dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/ analogu szybko działającego, początkowo do głównego posiłku lub posiłku, po którym następuje największy wzrost stężenia glukozy, następnie do kolejnych posiłków (baza-plus / intensywna insulinoterapia). Zalecane dawki insuliny doposiłkowych to 4 j. lub 10% dobowej dawki insuliny bazowej. Możliwe jest również dołączenie iniekcji agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, jeśli nie był dotychczas zastosowany, w tym preparatu FRC (*fixed ratio combination*), o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (preparat ten może być pierwszą terapią iniekcyjną). Inną metodą postępowania jest wykorzystanie złożonych preparatów insuliny, będących mieszankami insulin (w tym analogowych) (*PTD 2024*).

Algorytm wielokrotnych wstrzyknięć (baza-bolus) obejmuje podanie insuliny krótkodziałającej lub analogu szybko działającego przed posiłkami oraz insuliny o przedłużonym działaniu izofanowej (NPH) lub długodziałającego analogu przed snem i/lub w godzinach porannych, w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny (*PTD 2024*).

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2.9.1 Wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2, odnalezione w wyniku przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron związków i stowarzyszeń medycznych z terenu Europy i Ameryki Północnej opublikowane w latach 2020-2024. Informacje te odnaleziono w wytycznych i zaleceniach:

- *Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) – 2024 (PTD 2024);*
- *American Diabetes Association (ADA) – 2024 (ADA 2024);*
- *American Association of Clinical Endocrinology – 2023 (AACE 2023);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – 2022 (NICE 2022);*
- *American Diabetes Association (ADA) i Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) – 2022 (ADA/KDIGO 2022);*
- *American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College Of Endocrinology (ACE) – 2020 (AACE/ACE 2020);*
- *Canadian Diabetes Association (CDA) – 2020 (CDA 2020);*
- *World Health Organization (WHO) – 2020 (WHO 2020).*

Klasyfikacja siły zaleceń i jakości dowodów naukowych w odnalezionych wytycznych klinicznych (o ile wytyczne były o nie oparte) została opisana w rozdziale 10.2 w załączniku.

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

Leczenie inhibitorami SGLT-2 może być wprowadzone na każdym etapie terapii i mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych. Dodatkowo wytyczne wskazują, że na każdym etapie leczenia możliwe jest również rozpoczęcie insulinoaterapii.

Rekomendacje wskazują, że wybór leków przeciwcukrzycowych powinien być zindywidualizowany i uwzględniać przede wszystkim schorzenia towarzyszące (*PTD 2024, ADA 2024, ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023, ADA/KDIGO 2022, CDA 2020*). Wytyczne *PTD 2024, ADA 2024, ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023, CDA 2020* wskazują, że u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i 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 tj. leki z grup [inhibitorów SGLT-2](#) i/lub [agonistów receptora GLP-1](#). W wytycznych *PTD 2024* wskazano również, iż u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca preferowany wybór stanowią inhibitory SGLT-2, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistę receptora GLP-1. Natomiast u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Pozostałe wytyczne poruszają te zagadnienia w ograniczonym zakresie, jednak również wskazują, że u chorych z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (*AACE/ACE 2020*) i / lub przewlekłą chorobą nerek (*ADA/KDIGO 2022*) lub u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (*NICE 2022*) preferuje się inhibitory SGLT-2 (*ADA/KDIGO 2022, NICE 2022, AACE/ACE 2020*) lub agonistów receptora GLP-1 (*AACE/ACE 2020*) o udowodnionych korzyściach w przypadku takich chorób.

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

Jardiance® (empagliflozyna)	u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
-----------------------------	--

Tabela 19. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2.

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
Polska	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) (PTD 2024)	<p><u>Polskie wytyczne dotyczące postępowania klinicznego u chorych na cukrzycę.</u></p> <p><u>Cel leczenia:</u> osiągnięcie i utrzymanie wartości docelowych HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol), z wyjątkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol): w odniesieniu do cukrzycy typu 1, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia; w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 (< 5 lat); u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia; HbA1c 8,0-8,5% (64–69 mmol/l): w przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi, , gdy przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat; HbA1c < 6,5% (< 48 mmol/mol) u kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę; HbA1c < 6,0% (< 48 mmol/mol) u kobiet będących w II i III trymestrze ciąży, jeśli nie wiąże się z większą częstością hipoglikemii. <p>U pacjentów stosujących system ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM, z ang. <i>continuous glucose monitoring</i>) lub systemy do skanowania (isCGM/FGM) jednym z podstawowych parametrów oceny wyrównania cukrzycy powinien być czas spędzony w glikemii docelowej (TIR, z ang. <i>time in range</i>). Dla chorych na cukrzycę typu 2 docelowe wartości TIR powinny wynosić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogólnie 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l) przy procencie odczytów > 70% i czasie w ciągu doby > 16 godzin 48 minut; u osób starszych/ osób z wysokim ryzykiem hipoglikemii 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l) przy procencie odczytów > 50% i czasie w ciągu doby > 12 godzin. <p>Najważniejsze rekomendacje</p> <ul style="list-style-type: none"> Farmakoterapii w cukrzycy typu 2 powinna towarzyszyć kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe oraz zaplanowana aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy pacjenta, w tym jego priorytety, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne [E]. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. U pacjentów 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 nefroprotektyny leków [A]. Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii (HbA1c $\geq 8,5\%$). [A]. Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek przeciwhiperglukemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–4 miesiące [A].
Jardiance® (empagliflozyna)		<p>u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i 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 [A]. • U pacjentów 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]. • U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [A]. • U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała. [B]. • Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą [B]. • Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji [E]. <p><u>Etap 1. – rozpoczęcie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>modyfikacja stylu życia</u> polegająca na zmniejszeniu kaloryczności posiłków oraz zwiększeniu aktywności fizycznej do minimum 30–45 minut na dobę w celu redukcji masy ciała, • <u>leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną; jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 oraz metforminę,</u> • agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek; u pacjentów 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; u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważyć zastosowanie obu grup leków; agonistów PPAR- γ oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca, • skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach stosowania,

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także przy nasilonej hiperglikemii (HbA1c > 8,5%). U pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1.
		<p><u>Etap 2. – intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1, lub podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana:</u> metformina lub inhibitor SGLT-2, lub lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1, lub podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1), lub pochodna sulfonilomocznika, lub agonista PPAR-g. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego i przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów 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 SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona flozynami i/lub niektórymi agonistami receptora GLP-1, i/lub metforminą powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. Również w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-y. <u>modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup:</u> metformina, inhibitory SGLT2, agonisci receptora GLP-1, podwójny agonista receptora GIP/GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-y. Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach co na wcześniejszym etapie oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperglikemicznych.
		<p><u>Etap 3. – intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie insuliny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</u>, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający, analog ultradługodziałający), z kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości. U pacjentów będących na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insulinie bazowej lub agoniście receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1. Preparaty te mogą być także pierwszą terapią iniekcyjną. <u>modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją podawania metforminy oraz innych leków doustnych (metforminy, leku inkretynowego, agonisty receptora PPAR- y, inhibitora SGLT-2) lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.</u> Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanego celu glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<p><u>Etap 4. – uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperglykemicznego (<i>simplifikacja</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nieprzestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia. zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglykemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu. <p>Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy rozważyć ich wpływ na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, choroby sercowo-naczyniowe, problemy z nerkami, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową itp.) oraz indywidualizować terapię. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz punktów końcowych sercowo-naczyniowych i nerkowych w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu należy uwzględniać zdrowe nawyki życiowe, edukację i wsparcie w zakresie samodzielnego zarządzania cukrzycą, unikanie inercji terapeutycznej oraz społeczne uwarunkowania zdrowia [A] Wybór środków farmakologicznych dla dorosłych z cukrzycą typu 2 powinien być prowadzony w oparciu o podejście zorientowane na osobę i wspólne podejmowanie decyzji. Należy uwzględniać wpływ leczenia na choroby sercowo-naczyniowe i choroby nerek, jego skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszty i dostępność, ryzyko działań niepożądanych oraz tolerancję, a także indywidualne preferencje [E] Plan leczenia obniżającego poziom glukozy powinien uwzględniać podejścia wspierające cele związane z zarządzaniem masą ciała [A] Należy stosować strategie farmakologiczne, które zapewniają wystarczającą skuteczność do osiągnięcia i utrzymania zamierzonych celów leczenia [A] Nie należy opóźniać modyfikacji leczenia (intensyfikacji lub deintensyfikacji) u dorosłych, którzy nie osiągają indywidualnych celów leczenia [A] Plan leczenia i zachowanie związane z przyjmowaniem leków powinny być regularnie oceniane (np. co 3-6 miesięcy) i dostosowywane w razie potrzeby, uwzględniając specyficzne czynniki wpływające na wybór leczenia [E] Wczesną terapię skojarzoną można rozważyć na początku leczenia, aby skrócić czas do osiągnięcia indywidualnych celów leczenia [A] U chorych bez chorób sercowo-naczyniowych i/lub nerek zastosowane środki farmakologiczne powinny adresować zarówno indywidualne cele dotyczące glikemii, jak i masy ciała [A]
Ameryka Północna	American Diabetes Association (ADA) (ADA 2024)	<p>Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> • U chorych, którzy nie osiągnęli swoich indywidualnych celów glikemicznych, wybór kolejnych środków obniżających poziom glukozy powinien uwzględniać indywidualne cele glikemiczne i dotyczące masy ciała, a także obecność innych zaburzeń metabolicznych i ryzyko hipoglikemii [A] • U dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli swoich indywidualnych celów dotyczących masy ciała, zaleca się dodatkowe interwencje zarządzania masą ciała (np. intensyfikację modyfikacji stylu życia, strukturalne programy zarządzania masą ciała, środki farmakologiczne lub operację metaboliczną, w zależności od potrzeby) [A] • U chorych z ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek plan leczenia powinien obejmować środek lub środki zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nerek (np. inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 [SGLT2] i/lub agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1 RA]) w celu zarządzania glikemią i kompleksowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od poziomu HbA1c i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby [A] • U chorych, którzy mają niewydolność serca (zarówno z obniżoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową), zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu zarządzania glikemią i zapobiegania hospitalizacjom z powodu niewydolności serca [A] • U dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają niewydolność serca (zarówno z obniżoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową), zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu zarządzania glikemią i zapobiegania hospitalizacjom z powodu niewydolności serca (patrz Sekcja...). • U chorych, którzy mają przewlekłą chorobę nerek (z potwierdzonym szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [eGFR] wynoszącym 20–60 mL/min na 1,73 m² i/lub albuminurią), powinno się stosować inhibitor SGLT2 w celu minimalizacji progresji CKD, redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Jednakże korzyści glikemiczne ze stosowania inhibitorów SGLT2 są mniejsze przy eGFR <45 mL/min na 1,73 m² [A] • U chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (eGFR <30 mL/min na 1,73 m²), preferowane jest stosowanie agonisty receptora GLP-1 (GLP-1 RA) do zarządzania glikemią ze względu na niższe ryzyko hipoglikemii oraz redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych [B] • U dorosłych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć rozpoczęcie terapii insulinowej niezależnie od wcześniejszej terapii obniżającej poziom glukozy lub stadium choroby, jeśli występują dowody na trwający katabolizm (np. niespodziewana utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii, lub gdy poziom HbA1c lub glukozy we krwi są bardzo wysokie (tj. HbA1c >10% [>86 mmol/mol] lub glukoza we krwi ≥300 mg/dL [≥16,7 mmol/L]) [E] • Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 (GLP-1 RA), w tym podwójnego agonisty polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP) i GLP-1 RA, jest preferowane w stosunku do insuliny [A] • Jeśli stosuje się insulinę, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 (GLP-1 RA), w tym podwójnym agonistą GIP i GLP-1 RA, dla większej skuteczności glikemicznej oraz korzystnego wpływu na masę ciała i ryzyko hipoglikemii. Dawkowanie insuliny powinno być ponownie oceniane po dodaniu lub eskalacji dawki agonisty GLP-1 RA lub podwójnego agonisty GIP i GLP-1 RA [A]

Jardiance® (empagliflozyna)

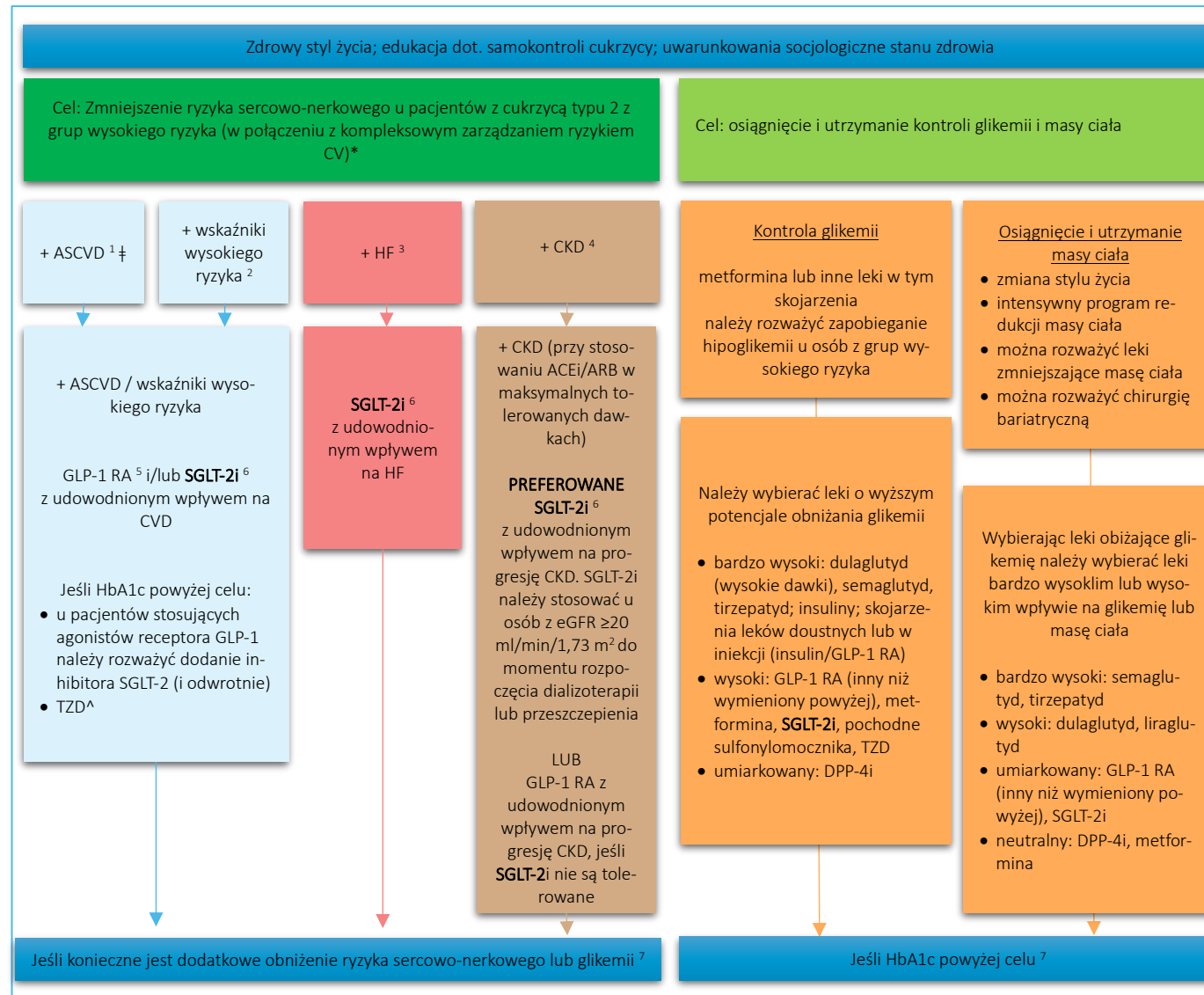
u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie leków obniżających poziom glukozy mogą być kontynuowane po rozpoczęciu terapii insulinowej (chyba że są przeciwwskazane lub nietolerowane) dla ciągłych korzyści glikemicznych i metabolicznych (tj. korzyści dla masy ciała, kardiometaboliczne lub nerkowe) [A] • Aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii i obciążenie leczenia przy rozpoczynaniu terapii insulinowej u dorosłych z cukrzycą typu 2, należy ponownie ocenić potrzebę i/lub dawkę środków obniżających poziom glukozy z wyższym ryzykiem hipoglikemii (tj. pochodne sulfonylomocznika i meglitynidy) [A] • Podczas terapii insulinowej monitoruj oznaki nadmiernego stosowania insuliny bazalnej, takie jak dawka bazalna przekraczająca 0,5 jednostki/kg/dzień, znaczna różnica glukozy między porą snu a porankiem lub między posiłkami, występowanie hipoglikemii (świadomej lub nieświadomej) oraz duża zmienność glikemii. W przypadku podejrzenia nadmiernego stosowania insuliny bazalnej, należy niezwłocznie przeprowadzić dokładną rewaluację w celu dalszego dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta [E] • Rutynowo oceniaj wszystkich pacjentów z cukrzycą pod kątem przeszkód finansowych, które mogą utrudniać zarządzanie cukrzycą. Klinicyści, członkowie zespołu opieki diabetologicznej i profesjonaliści ds. usług socjalnych powinni współpracować, gdy jest to odpowiednie i wykonalne, aby wspierać tych pacjentów poprzez wdrażanie strategii zmniejszających koszty, a tym samym poprawiających ich dostęp do opieki opartej na dowodach [E] • U chorych, którzy napotykają na bariery kosztowe, należy rozważyć stosowanie tańszych leków do zarządzania glikemią (tj. metformina, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidynodiony i insulina ludzka) w kontekście ich ryzyka hipoglikemii, przyrostu masy ciała, zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz innych działań niepożądanych [E]

Schemat leczenia i zachowania związane z przyjmowaniem leków powinny być ponownie oceniane w regularnych odstępach czasu (co 3-6 mies.) i w razie potrzeby korygowane w celu uwzględnienia specyficznych czynników wpływających na wybór leczenia [E].

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<p>1 – def. różnorako w badaniach typu CVOT, jednak w każdym z nich uwzględniano osoby z udokumentowaną CVD (np. MI, udar, zabiegi rewaskularyzacji). Parametry zmienne obejmowały: schorzenia jak TIA, niestabilna dławica piersiowa, amputacje, objawowa lub bezobjawowa choroba wieńcowa serca;</p> <p>2 – def. różnorako, jednak w większości przypadków obejmowało osoby ≥ 55 r.ż. z ≥ 2 dodatkowymi czynnikami (w tym otyłością, nadciśnieniem tętniczym, palaczy, osoby z dyslipidemia lub albuminurią);</p> <p>3 – objawy HF obecnie lub wywiadzie z udokumentowaną HFrEF lub HFpEF;</p> <p>4 – eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub albuminuria (ACR $\geq 3,0$ mg/mmol [30 mg/g]). Należy pamiętać, że wyniki pomiarów tych parametrów mogą zmieniać się w czasie, dlatego zaleca się ich powtórzenie w celu udokumentowania rozpoznania CKD;</p> <p>5 – dla GLP-1 RA w badaniach CVOT wykazano obniżenie ryzyka wystąpienia MACE, zgonu CV, zgonu z dowolnej przyczyny, MI, udaru oraz parametrów nerkowych u osób z ustaloną cukrzycą typu 2 i ustalonym/wysokim ryzykiem CVD;</p> <p>6 – dla SGLT-2i w badaniach CVOT i oceniających parametry nerkowe wykazano obniżenie ryzyka wystąpienia MACE, zgonu CV, zgonu z dowolnej przyczyny, MI, HFrEF oraz parametrów nerkowych u osób z ustaloną cukrzycą typu 2 i ustalonym/wysokim ryzykiem CVD;</p> <p>7 – należy zidentyfikować przyczyny braku osiągnięcia celów leczenia: należy rozważyć wsparcie z centrum DSMES (z ang. <i>Diabetes Self-Management Education and Support</i>); należy rozważyć zastosowanie technologii medycznych (jak CGM) w celu identyfikacji niedoborów (<i>gaps</i>) terapeutycznych i dopasowania terapii; identyfikacji uwarunkowań socjologicznych stanu zdrowia, które mogą mieć wpływ na osiągnięcie jego celów;</p> <p>* – u osób z HF, CKD, ustaloną CVD lub wieloma czynnikami ryzyka CVD, decyzja o rozpoczęciu leczenia GLP-1 RA lub SGLT-2i o udowodnionej korzyści powinna być podjęta niezależnie od leczenia metforminą;</p> <p>‡ – silna rekomendacja dla osób z CVD i słabsza rekomendacja dla osób z czynnikami wysokiego ryzyka CV. Co więcej, wyższa absolutna redukcja ryzyka i co za tym idzie niższe wartości NTT są obserwowane wśród osób z wyjściowym ryzykiem, co powinno być ujęte w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych;</p> <p>^ – TZD w niskich dawkach mogą być lepiej tolerowane przy zbliżonej skuteczności.</p> <p>Wśród osób z cukrzycą typu 2, które mają ustaloną chorobę sercowo-naczyniową (ASCVD) lub ustaloną chorobę nerek, zaleca się stosowanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) lub agonisty receptora peptydu podobnego do glukagonu 1 (GLP-1) z udowodnionymi korzyściami w zakresie chorób sercowo-naczyniowych (Tabela 10.3B i Tabela 10.3C) jako część kompleksowych planów redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub leczenia obniżającego poziom glukozy. A</p> <p>Rekomendacje dotyczące farmakoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród osób z cukrzycą typu 2, które mają ustaloną chorobę sercowo-naczyniową (ASCVD) lub ustaloną chorobę nerek, zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1 z udowodnionymi korzyściami w zakresie chorób sercowo-naczyniowych jako część kompleksowych planów redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub leczenia obniżającego poziom glukozy [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 z ustaloną ASCVD, wieloma czynnikami ryzyka ASCVD lub nefropatią cukrzycową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i/lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 z ustaloną ASCVD lub wieloma czynnikami ryzyka ASCVD zaleca się stosowanie agonisty receptora GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 z ustaloną ASCVD lub wieloma czynnikami ryzyka ASCVD można rozważyć terapię skojarzoną inhibitorem SGLT2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi i agonistą receptora GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych [A]

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> • U chorych na cukrzycę typu 2 i z ustaloną niewydolnością serca z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 (w tym inhibitora SGLT1/2) z udowodnionymi korzyściami w tej populacji pacjentów w celu zmniejszenia ryzyka pogorszenia niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 i z ustaloną niewydolnością serca z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 z udowodnionymi korzyściami w tej populacji pacjentów w celu poprawy objawów, ograniczeń fizycznych i jakości życia [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 i z bezobjawową niewydolnością serca w stadium B lub z wysokim ryzykiem lub ustaloną chorobą sercowo-naczyniową zaleca się leczenie inhibitorem SGLT (w tym inhibitorami SGLT2 lub SGLT1/2) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca [A] • U chorych na cukrzycę typu 2 zaleca się stosowanie terapii medycznej zgodnej z wytycznymi dla zawału mięśnia sercowego i objawowej niewydolności serca w stadium C, obejmującej inhibitory ACE/ARB, MRA, inhibitory receptora angiotensyny/neprylizyny, beta-blokery i inhibitory SGLT2, podobnie jak w przypadku terapii zgodnej z wytycznymi dla osób bez cukrzycy [A]
Stany Zjednoczone, Europa	American Diabetes Association (ADA)/ European Association for the Study of Diabetes (EASD) (ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023)	<p>Farmakoterapia w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (MACE, z ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>), niewydolności serca oraz poprawy funkcji nerek, należy zastosować analogi receptora GLP-1 lub inhibitory SGLT-2 o udowodnionej korzyści • U osób z CKD i eGFR ≥ 20 ml/min na 1,73m² i UACR $> 3,0$ mg/mmol (> 30 mg/g) należy rozpocząć stosowanie inhibitora SGLT2i o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek. Jeśli takie leczenie nie jest dobrze tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE i powinno być kontynuowane do czasu, gdy wskazane jest leczenie nerkozastępcze. • U osób z niewydolnością serca należy stosować inhibitor SGLT2 • U osób bez utrwalonej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (takimi jak wiek ≥ 55 lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria), można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek. • U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, ustaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, decyzja o zastosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności powinna być podjęta niezależnie od wcześniejszego stosowania metforminy. <p>Zalecenia dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP1 lub inhibitorem SGLT-2 w celu zmniejszenia MACE, niewydolności serca, zgonu CV lub postępu CKD należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA1c lub zindywidualizowanego celu HbA1c.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> W przypadku osób starszych wybór leków w celu poprawy funkcjonowania serca i nerek nie powinien się różnić od wyboru leków w innych grupach wiekowych U młodszych osób z cukrzycą (<40 lat) należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej <p>Szczegółowe zalecenia dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory SGLT-2 <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFrEF (EF 30 mg/g, szczególnie UACR> 300 mg/g) zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 w związku z tym, iż poziom dowodów jest najwyższy (na korzyść) dla inhibitorów SGLT-2. Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFrEF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Inhibitory SGLT-2 są zalecane w celu zapobiegania postępowi CKD, hHF, MACE i zgonom CV u pacjentów z cukrzycą typu 2 z CKD. Pacjenci z wrzodami stóp lub z wysokim ryzykiem amputacji powinni być leczeni inhibitorami SGLT-2 wyłącznie po starannym zaadresowaniu ryzyka i korzyści oraz kompleksowej edukacji na temat pielęgnacji stóp i zapobiegania amputacji, i wspólnej decyzji pacjenta i lekarza. agoniści receptora GLP-1 <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (wcześniejszy zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego podczas obrazowania lub testu wysiłkowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), u których MACE jest najpoważniejszym zagrożeniem, zalecane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 w związku z tym, iż poziom dowodów na korzyść MACE jest najwyższy dla agonistów receptora GLP-1. Aby zmniejszyć ryzyko MACE, agonistów receptora GLP-1 można również rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez ustalonej CVD ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych> 50%, przerostem lewej komory serca, eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub albuminurią.
Stany Zjednoczone	American Association Of Clinical Endocrinologists (AACE) (AACE 2023)	<ul style="list-style-type: none"> U osób chorych na cukrzycę typu 2 występuje znaczna zachorowalność spowodowana ASCVD, która jest główną przyczyną śmiertelności w tej grupie pomimo zastosowania współczesnej terapii lekami modyfikującymi stężenie lipidów, przeciwplatekcyjnymi i lekami przeciwnadciśnieniowymi. Terapeutyczne zmiany stylu życia pozostają podstawowym elementem kontroli glikemii i powinny obejmować zdrowy plan posiłków, regularną aktywność fizyczną i zachowanie zdrowego stylu życia i kontroli masy ciała. Co ważne, dla niektórych substancji należących do 2 z nowszych klas leków przeciwhiperlipidemicznych, GLP-1 RA i SGLT-2i w dużych, międzynarodowych, wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszają ryzyko ASCVD u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznany ASCVD, a także u osób z wysokim ryzykiem ASCVD. Badania CVOT wykazują, że każdy lek

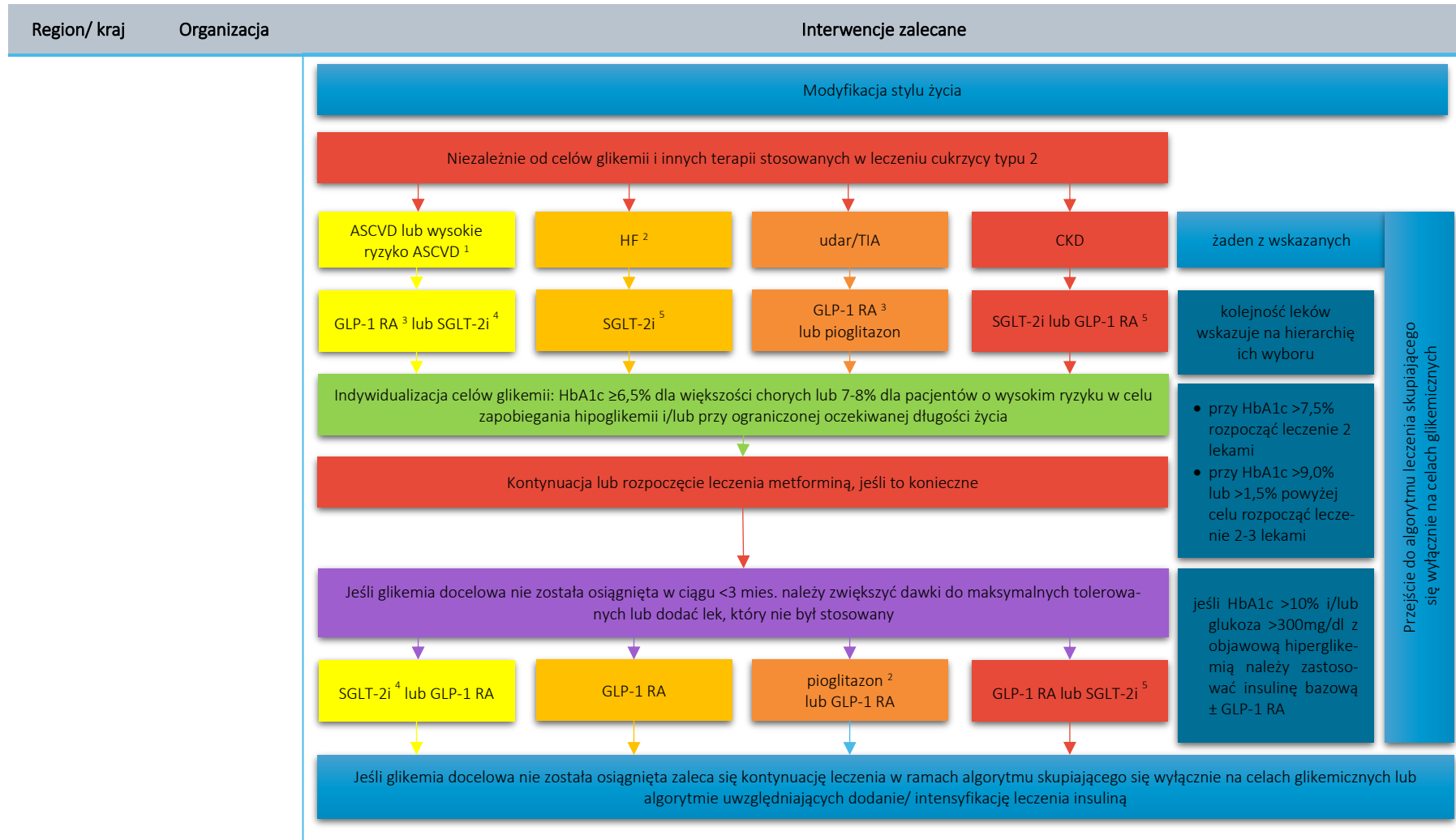
Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<p>przeciwhiperqlikemiczny ma odrębny wpływ na różne składowe ryzyka CV, a niektóre wykazują zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, poprawę w zakresie przewlekłej choroby nerek, zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF i/lub zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazano, że trzy z RA GLP-1 RA mają znamienne wpływ na zmniejszenie ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), podczas gdy SGLT-2i znamienne zmniejszały ryzyko hospitalizacji z powodu HF, poprawiały wyniki leczenia nerek, a w niektórych przypadkach zmniejszały ryzyko śmierci CV i/lub MACE. • Z tego względu, jeśli u osób z cukrzycą typu 2 rozpoznano ASCVD lub są one w grupie wysokiego ryzyka, należy rozpocząć leczenie pierwszego rzutu GLP-1 RA z udowodnioną korzyścią ze strony układu sercowo-naczyniowego (np. liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd) niezależnie od docelowej wartości HbA1C lub zastosowania innych leków przeciwhiperqlikemicznych, w tym metforminy. • Jako alternatywę dla GLP-1 RA, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, potencjalne skutki uboczne i/lub preferencje pacjenta, klinicyści mogą zalecić rozpoczęcie SGLT-2i z udowodnioną korzyścią ze strony układu sercowo-naczyniowego, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia MACE lub śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD. W przypadku osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD lub osób z wysokim ryzykiem ASCVD stosowanie SGLT-2i zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF niezależnie od podstawowego leczenia przeciwhiperqlikemicznego, terapii CV lub HbA1C, a u osób z HF i/lub przewlekłą chorobą nerek SGLT-2i powinno należy rozpocząć jako terapię pierwszego rzutu.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym



Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<p>1 – wysokie ryzyko ASCVD: albuminuria lub białkomocz, nadciśnienie tętnicze i przerost lewej komory serca, dysfunkcja skurczowa lub rozkurczowa lewej komory, wskaźnik kostka-ramię <0,9; 2 – TZD są przeciwwskazane u chorych z HF i klasą III/IV wg NYHA; 3 – w przypadku ASCVD: liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd lub dla udaru: semaglutyd lub dulaglutyd; 4 – empagliflozyna lub kanagliflozyna; 5 – należy zastosować SGLT-2i lub GLP-1 RA o udowodnionym wpływie.</p> <p><u>Cel leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku pacjentów pozostających przy postępowaniu dietetycznym; HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) dla pacjentów leczonych farmaceutycznie; <p><u>Leczenie początkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> metformina, a gdy jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, należy rozważyć wstępne leczenie inhibitorem dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) lub pioglitazonem lub pochodną sulfonilomocznika lub inhibitorem SGLT-2 (u pacjentów z niewydolnością serca, miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym); u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć dodanie do metforminy inhibitora SGLT-2; <p><u>Terapia skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy i inhibitora DPP-4 lub pioglitazonu lub pochodnej sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT-2 <p><u>Niepowodzenie leczenia terapią dwulekową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapia trójlekowa (metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilomocznik lub metformina, pioglitazon i pochodna sulfonilomocznika) lub rozpoczęcie leczenia insuliną. <p><u>W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii trójlekowej, należy rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapię skojarzoną metforminą, pochodną sulfonilomocznika i mimetykiem glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> z BMI ≥ 35 kg/m² lub innymi problemami zdrowotnymi związanymi z otyłością lub z BMI < 35 kg/m² oraz dla których terapia insulinowa miałaby istotne konsekwencje związane z pracą zawodową lub utratą masy ciała przyniosłaby korzyści innym znaczącym chorobom współistniejącym z otyłością zaleca się kontynuację leczenia GLP-1 tylko wtedy, gdy wystąpi korzystna odpowiedź metaboliczna (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol / mol [1,0%] HbA1c i utrata masy ciała o co najmniej 3% względem początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy); GLP-1 w połączeniu z insuliną można podawać wyłącznie przy kontroli specjalisty.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE 2022)	
Stany Zjednoczone	American Diabetes Association (ADA) i Kidney Disease: Improving Global Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkich pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 lub cukrzycę typu 2 i CKD należy leczyć według kompleksowego planu, opracowanego i uzgodnionego wspólnie przez pracowników służby zdrowia i pacjenta, w celu optymalizacji odżywiania, ćwiczeń fizycznych, zaprzestania palenia i osiągnięcia docelowej masy ciała oraz zastosowaniu popartych dowodami naukowymi terapii farmakologicznych mających na celu zachowanie funkcji narządów i innych terapii wybranych w celu osiągnięcia pośrednich celów w zakresie glikemii, ciśnienia krwi i lipidów.
Jardiance® (empagliflozyna)		<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
	(KDIGO) (ADA/KDIGO 2022)	<ul style="list-style-type: none"> Metforminę zaleca się u pacjentów z cukrzycą typu 2, CKD i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²; dawkę należy zmniejszyć do 1000 mg na dobę u pacjentów z eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² i u niektórych pacjentów z eGFR 45–59 ml/min/1,73 m², u których występuje duże ryzyko kwasicy mleczanowej. U pacjentów z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² zaleca się podawanie SGLT-2i o udowodnionym działaniu na nerki lub układ sercowo-naczyniowy. Po rozpoczęciu SGLT-2i można kontynuować na niższych poziomach eGFR. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, którzy nie osiągają zindywidualizowanego docelowego poziomu glikemii za pomocą metforminy i/lub SGLT-2i lub którzy nie mogą stosować tych leków, zaleca się podawanie GLP-1 RA o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy U pacjentów z cukrzycą typu 2, eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m², prawidłowym stężeniem potasu w surowicy i albuminurią pomimo maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora układu renina-angiotensyna (RAS) zaleca się zastosowanie niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego (ns-MRA) o udowodnionym działaniu na nerki i układ sercowo-naczyniowy. ≥ 30 mg/g) <p><u>W dokumencie przytoczono również zalecenia dotyczące poszczególnych terapii za wytycznymi ADA z 2022 r., jednak w związku z aktualizacją tych wytycznych w 2023 r. (dokument opisano wyżej w tabeli) odstąpiono od opisu tych zaleceń.</u></p>
Ameryka Północna	American Association Of Clinical Endocrinologists (AAACE) i American College Of Endocrinology (ACE) (AAACE/ACE 2020)	<ul style="list-style-type: none"> wybór terapii powinien być zindywidualizowany, w oparciu o cechy charakterystyczne zarówno pacjentów (początkowa wartość HbA1C, czas trwania cukrzycy, otyłość) jak i samych leków (skuteczność przeciwhiperlikemiczną; mechanizm działania; ryzyko wywołania hipoglikemii; przyrostu masy ciała; inne niekorzystne skutki; tolerancja; łatwość użycia; prawdopodobne przestrzeganie; koszt; bezpieczeństwo lub zmniejszenie ryzyka chorób serca, nerek lub wątroby); wybór terapii zależy od stanu układu sercowo-naczyniowego, naczyniowo-mózgowego i nerek u pacjenta; zwykle wymagana jest terapia skojarzona, która powinna obejmować leki o uzupełniających się mechanizmach działania; leczenie metforminą jest związane z niskim ryzykiem hipoglikemii, może sprzyjać niewielkiej utracie wagi i ma dobrą skuteczność przeciwhiperlikemiczną w dawkach od 1000 do 2000 mg / dobę. Jej działanie jest dość trwałe, a także zapewnia bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika; agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) posiadają silne właściwości obniżania stężenia HbA1c, leczenie nimi jest zwykle związane z utratą masy ciała oraz redukcją lipidów i ciśnienia krwi; <p><u>Leczenie początkowe (etap 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z cukrzycą o niedawnym początku lub łagodną hiperlikemią (HbA1c $< 7,5\%$) zaleca się modyfikację stylu życia i metforminę; u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i / lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach w przypadku takich chorób; inne akceptowalne alternatywy dla metforminy w terapii początkowej obejmują inhibitory DPP-4 i tiazolidynodionu, inhibitor alfa-glukozydazy, sulfonilomocznik w monoterapii dla wybranych pacjentów; <p><u>Etap II (HbA1c $\geq 7,5\%$-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii):</u></p>
Jardiance® (empagliflozyna)		<p>u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona: jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy (jeśli nie jest przeciwwskazana) i innego leku w kolejności od najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, DPP-4, tiazolidynodion, sulfonilomocznik/glinidy, insulina bazowa, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy; • u pacjentów z nietolerancją metforminy należy rozważyć zastosowanie dwóch leków o uzupełniających się mechanizmach działania z różnych klas. Do leczenia cukrzycy Dostępne są kombinacje leków doustnych o ustalonej dawce (pojedyncza pigułka), w tym metformina i / lub inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, tiazolidynodion i sulfonilomocznik. Dostępne są również kombinacje agonistów receptora GLP-1 i insuliny podstawowej o ustalonych proporcjach <p><u>Etap III (HbA1c \geq7,5% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia trójlekowa (terapia dwulekowa (jak powyżej) + w kolejności od najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, tiazolidynodion, sulfonilomocznik/glinidy, insulina bazowa, DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy. <p><u>Etap IV (HbA1c $>$9,0%; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej):</u> należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu-lub trójlekowych; • jeśli wyjściowy poziom HbA1c $>$ 8,0% i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat (przyjmowanie dwóch leków hipoglikemicznych) szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa, niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne; • gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazalnej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami
Kanada	Canadian Diabetes Association (CDA) (CDA 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich pacjentów w momencie diagnozy należy rozpocząć postępowanie behawioralne [B, 2]; • leczenie metforminą może być rozpoczęte w momencie diagnozy, w połączeniu z postępowaniem behawioralnym [B, konsensus]; • jeśli cele kontroli glikemii nie zostały osiągnięte w ciągu 3 miesięcy pomimo wdrożonego postępowania behawioralnego należy rozpocząć leczenie przeciwhiperlikemiczne w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikrokrążeniowych [A, 1A]. Metforminę należy stosować zwykle jako lek pierwszego wyboru z uwagi na niskie ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała [A, 1A] oraz długoletnie doświadczenie z tą substancją [D, konsensus]; • w przypadku gdy wartości HbA1c wynoszą \geq1,5% powyżej docelowych należy rozważyć terapię dwulekową, metforminą i innym lekiem przeciwcukrzycowym – SGLT-2 lub DPP-4 [B, 2]; • u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek leczenie należy rozpoczynać od substancji z klas o udowodnionym wpływie na poszczególne aspekty: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową od GLP-1 lub SGLT-2, które są zdolne do zmniejszenia ryzyka MACE [A, 1A dla semaglutyd s.c.; A,1A dla empagliflozyny; B, 2 dla kanagliflozyny], HHF [B, 2 dla empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny], progresji nefropatii [B, 2 dla empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny];
Jardiance® (empagliflozyna)		u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 oraz HF w wywiadzie (frakcja wyrzutowa 40%) należy zastosować SGLT-2, jeśli eGFR >30 ml/min/1,73 m² [A, 1A dla dapagliflozyny; A,1 dla empagliflozyny i kanagliflozyny]; unikać TZD i saksagliptyny z uwagi na zwiększone ryzyko HF [A, 1A] ○ w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek z eGFR >30 ml/min/1,73 m² należy stosować SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka progresji nefropatii [A, 1A dla kanagliflozyny; 1 dla empagliflozyny i dapagliflozyny], HHF [A, 1 dla kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny], MACE [B, 2 dla kanagliflozyny; C,3 dla empagliflozyny]; ○ można również uznać, że GLP-1 zmniejszają ryzyko MACE [B, 2 dla liraglutynu i semaglutynu]; • u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają dostosowania leczenia w celu poprawy kontroli glikemii należy zindywidualizować wybór leków przeciwcukrzycowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 60 lat i ≥2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się dołączenie leków z następujących klas: GLP-1 o udowodnionym wpływie na MACE [A, 1A dla dulaglutynu; B, 2 dla liraglutynu; C, 2 dla semaglutynu s.c.] lub SGLT-2, jeśli eGFR >30 ml/min/1,73 m², dla których wykazano wpływ na zmniejszenie ryzyka HHF [B, 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny] i progresji nefropatii [C, 3 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny]; ○ jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii należy włączyć leki inkretynowe (DDP-4 lub GLP-1), SGLT-2, akarboza i/lub pioglitazon [A, 1A]; <p>jeśli priorytetem jest zmniejszenie masy ciała należy włączyć GLP-1 i/lub SGLT-2 [1, 1A];</p>
Wytyczne międzynarodowe	World Health Organization (WHO) (WHO 2020)	<p><u>Cel leczenia:</u> u większości dorosłych docelowa wartość HbA1c wynosi 7,0% (53 mmol/mol). U osób z częstą ciężką hipoglikemią, zaawansowanymi powikłaniami lub krótką oczekiwaną długością wartość HbA1c może ulec obniżeniu (np. do <8% lub <64 mmol/mol).</p> <p><u>Leczenie początkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia metforminą: metformina nie powoduje przyrostu masy ciała ani hipoglikemii i jest zalecanym leczeniem początkowym dla osób, które nie osiągają pożądanej kontroli glikemii poprzez dietę i aktywność fizyczną; • sulfonilomocznik drugiej generacji (najlepiej gliklazyd) może być stosowany jako leczenie początkowe, gdy metformina jest przeciwwskazana (przewlekła choroba nerek, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, osoby nadużywające alkoholu, osoby z kwasicą mleczanową w wywiadzie) lub nie jest tolerowana (może powodować przyrost masy ciała lub hipoglikemię); • nie wykazano, aby inne leki były lepsze od metforminy lub pochodnych sulfonilomocznika pod względem kontroli glikemii i długoterminowych wyników leczenia jako leczenie początkowe; <p><u>Intensyfikacja leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina i pochodna sulfonilomocznika drugiej generacji (najlepiej gliklazyd); • pacjentom z hiperglikemią i objawami choroby należy podać pochodną sulfonilomocznika lub skierować na leczenie insuliną. W przypadku braku kontroli glikemii za pomocą metforminy i sulfonilomocznika zaleca się leczenie insuliną lub dodanie insuliny ludzkiej (nie zaleca się rutynowego stosowania analogów insuliny, ponieważ są droższe niż insulina ludzka i istnieje znaczna niepewność co do korzyści z ich stosowania, zwłaszcza u osób z cukrzycą typu 2).;
Jardiance® (empagliflozyna)		u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Region/ kraj	Organizacja	Interwencje zalecane
		<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku możliwości zastosowania insuliny (np. cena, problem z podawaniem) można dodać inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynodion, ale nie są one zalecane do rutynowego stosowania ze względu na wysokie koszty i niepewność co do korzyści z ich stosowania, z wyjątkiem inhibitorów SGLT-2.

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*); **ARB** – antagoniści receptora angiotensyny (z ang. *angiotensin receptor blockers*); **ASCVD** – miażdżycowa choroba układu krążenia (z ang. *atherosclerotic cardio-vascular disease*); **CGM** – system ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM, z ang. *continuous glucose monitoring*); **CKD** – przewlekła choroba nerek (z ang. *chronic kidney disease*); **CV** – sercowo-naczyniowe (z ang. *cardiovascular*); **CVD** – choroba sercowo-naczyniowa (z ang. *cardiovascular disease*); **CVOT** – badania oceniające wyniki sercowo-naczyniowe (z ang. *cardiovascular outcomes trial*); **DPP-4i** – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (z ang. *dipeptidyl peptidase inhibitors*); **eGFR** – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. *estimated glomerular filtration rate*); **GLP-1 RA** – agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (z ang. *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*); **HF** – niewydolność serca (z ang. *heart failure*); **HFpEF** – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (z ang. *heart failure with preserved ejection fraction*); **HFrEF** – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (z ang. *heart failure with reduced ejection fraction*); **HHF** – hospitalizacja z powodu niewydolności serca (z ang. *hospitalization for heart failure*); **MACE** – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (z ang. *major adverse cardiovascular event*); **MI** – zawał mięśnia sercowego (z ang. *myocardial infarction*); **SGLT-2i** – inhibitory kotransportera sodu/glukozy-2 (z ang. *SGLT2 inhibitors*); **TZD** – tiazolidynediony (z ang. *thiazolidinediones*); **TIA** – przemijający napad niedokrwienny (z ang. *transient ischemic attack*).

Data ostatniego wyszukiwania: 31.07.2024 r.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

2.9.2 Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce

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

- inhibitory α -glukozydazy – akarboza;
- inhibitory SGLT-2 (flozyny) – dapagliflozyna, empagliflozyna i kanagliflozyna;
- antagoniści GLP-1 – dulaglutyd, liksyzenatyd (w skojarzeniu z insuliną głargine), semaglutyd;
- inhibitory DPP-4 – sitagliptyna, sitagliptyna + metformina, wildagliptyna, wildagliptyna + metformina;
- pochodne sulfonylomocznika – gliklazyd, glimepiryd, glipizyd;
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- hormony trzustki – glukagon;
- insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich: insulina aspart, insulina glulizynowa, insulina ludzka, insulina lispro;
- długodziałające analogi insulin – insulina detemir, insulina degludec + insulina aspart, insulina głargine, insulina degludec (MZ 17/06/2024).

Ponadto, zgodnie z treścią ustawy z dnia 13 lipca 2023 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 r. poz. 1733), rozszerzono grono osób, którym przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne na osoby, które nie ukończyły 18. roku życia oraz osoby, które ukończyły 65. rok życia. Informacje o lekach refundowanych na opisanych zasadach zamieszczone są w wykazach D1 - Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia oraz D2 - Leki przysługujące świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia. Na mocy załącznika D2 finansowane są obecnie: inhibitory α -glukozydazy – akarboza; inhibitory SGLT-2 (flozyny) – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna; antagoniści GLP-1 – dulaglutyd, semaglutyd; inhibitory DPP-4 – sitagliptyna, sitagliptyna + metformina, wildagliptyna, wildagliptyna + metformina; pochodne sulfonylomocznika – gliklazyd, glimepiryd, glipizyd; biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina; hormony trzustki – glukagon; insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich: insulina aspart, insulina glulizynowa, insulina ludzka, insulina lispro; długodziałające analogi insulin – i insulina detemir, insulina degludec + insulina aspart, insulina głargine, insulina degludec (MZ 17/06/2024).

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

W chwili obecnej wszystkie floszyny są objęte refundacją w tym samym wskazaniu w cukrzycy tj. „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość” (MZ 17/06/2024).

Aktualnie refundowane w leczeniu cukrzycy u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym są również preparaty dwóch agonistów receptora GLP-1 – dulaglutyd i semaglutyd oraz skojarzenie liksysenatyd + insulina glargine we wskazaniu refundacyjnym: „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu” (MZ 17/06/2024).

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

2.1 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

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

Jak wykazano w badaniach, nowsze leki przeciwcukrzycowe wprowadzone w ciągu ostatniej dekady, w tym inhibitory SGLT2, do których należy empagliflozyna, i agoniści receptora GLP-1, znacznie zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych. Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 2 wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, że powinny być preferowane u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia (*PTD 2024, ADA 2024, ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023, CDA 2020*) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (*NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020*). Poza inhibitorami SGLT-2 w tej grupie pacjentów rekomenduje się zastosowanie głównie agonistów receptora GLP-1 (*PTD 2024, ADA 2024, ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023, CDA 2020*).

Należy podkreślić, że zgodnie z zapisami refundacyjnymi flozyny (inhibitory SGLT-2) mogą być stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, leczonych już co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi oraz z HbA1c $\geq 7,5$ %. Powoduje to brak możliwości zastosowania flozyn w części populacji chorych z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stosujących jeden lek przeciwcukrzycowy lub chorych z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną w polskich warunkach.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

3 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Jardiance® został zarejestrowany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy (*ChPL Jardiance 2023*).

W chwili obecnej lek ten jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość (*MZ 17/06/2024*).

Nową populację refundacyjną dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- palenie tytoniu,
- otyłość.

Zapisy te wskazują, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy oraz z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$. Stanowi to odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych z cukrzycą typu 2 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nieobjętych refundacją flozyn zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz zaleceniami polskich i zagranicznych gremiów naukowych.

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z aktualnie wnioskowanym rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla leku Jardiance® nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy z HbA1c $\geq 7\%$ oraz stosujących dwa lub więcej leki przeciwcukrzycowe z HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$.

W 2020 roku w takim samym wskazaniu refundacyjnym był oceniany inny inhibitor lek z grupy inhibitorów SGLT2 - Forxiga (dapagliflozyna; *BIA Forxiga 2020, AWA Forxiga 2020*). Na potrzeby wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga zostało wykonane oszacowanie liczebności populacji docelowej, które zostało pozytywnie ocenione przez Agencję w Analizie weryfikacyjnej. Wobec powyższego ze względu na potwierdzoną prawidłowość oszacowania liczebności populacji docelowej dla leku Forxiga w takim samym wskazaniu jak aktualnie wnioskowane dla leku Jardiance®, oszacowanie to przyjęto również w analizie wpływu na budżet produktu Jardiance w analogicznym wskazaniu w 2022 r. i 2023 r. (*BIA Jardiance 2022, BIA Jardiance 2023*). Mając na względzie uwagę Agencji dotyczące innego progu niewydolności nerek (GFR >30) dla empagliflozyny (*AWA Jardiance 2022*), jak również częściowe rozszerzenie wskazań refundacyjnych flozyn od 1 września 2022 r. (empagliflozyna od 1 listopada 2022 r.), oszacowanie liczebności populacji docelowej wykorzystane w poprzednich raportach leków Forxiga i Jardiance zaktualizowano na potrzeby niniejszego opracowania o nowy horyzont czasowy analizy (od 1 stycznia 2024 r.), odsetek pacjentów z czynnością nerek uprawniającą do leczenia empagliflozyną oraz podział populacji docelowej na wskazania obecnie nierefundowane i refundowane zgodnie ze zmianami wprowadzonymi od września 2022 r.

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

1. Oszacowanie liczby chorych na cukrzycę typu 2 którzy są leczeni farmakologicznie w Polsce, a następnie kolejno oszacowanie udziału chorych:
 - a. otrzymujących leczenie jednym i wieloma lekami przeciwcukrzycowymi;
 - b. spełniających kryterium braku uszkodzenia nerek;
 - c. z niewystarczającą kontrolą glikemii;
 - d. z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię zaczerpnięto z raportu NFZ na lata 2013-2018, a następnie ekstrapolowano zgodnie z trendem liniowym na 2024 rok – i wyniosła ona 3 292 705 chorych. Następnie na podstawie danych z raportu NFZ dotyczącego cukrzycy oszacowano, że odsetek chorych z cukrzycą typu 2 wynosi 88,85% (NFZ 2019, BIA Forxiga 2020). W następnym etapie uwzględniono kryterium braku uszkodzenia nerek – odsetek pacjentów z eGFR ≥ 30 ml/min wśród chorych na T2DM oszacowano na 93,9% (NFZ 2019, Stengel 2019). Następnie w celu wyodrębniania chorych, u których empagliflozyna jest już aktualnie refundowana oszacowano udziały chorych otrzymujących leczenie co najmniej 2 lekami przeciwcukrzycowymi. Udziały te ustalono na podstawie danych NFZ dotyczących najczęstszych kombinacji wykupowanych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy przez dorosłych pacjentów. Zgodnie z raportem NFZ leczeni 1 lekiem doustnym, co najmniej 2 lekami doustnymi lub insuliną w skojarzeniu z leczeniem doustnym stanowią odpowiednio 60,6%, 24,2% oraz 15,2% (NFZ 2019, BIA Forxiga 2020). Wnioskowane poszerzenie wskazania refundacyjnego dla leku Jardiance® dotyczy chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 rozumianą jako HbA1c $\geq 7\%$, podczas gdy aktualnie inhibitory SGLT2 są refundowane u chorych z HbA1c $\geq 7,5\%$ - udziały tych podgrup chorych przyjęto następująco:

- udział chorych z HbA1c $\geq 7,5\%$ wyniósł 33,9% na podstawie rozkładu normalnego z badania *Witek 2012*;
- udział chorych z HbA1c $> 7\%$ wyniósł 47,9% na podstawie charakterystyki pacjentów z badania *Witek 2012*.

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 20. Liczebności populacji chorych na cukrzycę typu 2 spełniających kryteria refundacyjne dla leku Jardiance® – 2024 rok.

Kryterium	1 OAD		≥2 OADs		INS + OAD/OADs	
	2024 r.	2025 r.	2024 r.	2025 r.	2024 r.	2025 r.
(1) Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 292 705	3 404 858	3 292 705	3 404 858	3 292 705	3 404 858
<i>Odsetek chorych na T2DM</i>	88,9%		88,9%		88,9%	
(2) Liczba chorych na T2DM stosujących farmakoterapię	2 925 568	3 025 217	2 925 568	3 025 217	2 925 568	3 025 217
<i>Odsetek chorych z eGFR ≥30 ml/min</i>	93,9%		93,9%		93,9%	
(3) Liczba chorych na T2DM stosujących farmakoterapię, z eGFR >30 ml/min	2 747 449	2 841 030	2 747 449	2 841 030	2 747 449	2 841 030
<i>Odsetek chorych stosujących: 1 OAD, ≥2 OAD, INS</i>	60,6%		24,2%		15,2%	
(4) Liczba chorych na T2DM stosujących 1 OAD, ≥2 OAD, INS	1 664 954	1 721 664	664 883	687 529	417 612	431 837
<i>Odsetek chorych T2DM z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c ≥7%)</i>	47,9%		47,9%		47,9%	
(5) Liczba chorych na T2DM z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c ≥7%)	797 513	824 677	318 479	329 327	200 036	206 850
<i>Odsetek chorych T2DM z HbA1c ≥7,5% spośród stosujących co najmniej 2 leki przeciwcukrzycowe</i>	-		33,9%		33,9%	
(6) Liczba chorych na T2DM z HbA1c ≥7,5% spośród stosujących co najmniej 2 leki przeciwcukrzycowe	-	-	225 395	233 072	141 571	146 393
<i>Odsetek chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</i>	52,3%		52,3%		52,3%	
(7) Liczba chorych na T2DM z HbA1c ≥7%, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	416 701	430 894	166 405	172 073	104 519	108 079
(8) Liczba chorych na T2DM z HbA1c ≥7,5% stosujących co najmniej 2 leki przeciwcukrzycowe, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	-	-	117 769	121 780	73 971	76 490
Populacja, w której floszyny są aktualnie refundowane:						
Liczba chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (≥2 leki i HbA1C ≥7,5%)	-	-	117 769	121 780	73 971	76 490
Populacja po wnioskowanym <u>rozszerzeniu wskazań</u> refundacyjnych						
Liczba chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (≥1 lek i HbA1C ≥7%)	416 701	430 894	166 405	172 073	104 519	108 079

Podsumowując liczebność populacji docelowej w 2024 roku wynosi 688 tys. pacjentów, z czego 192 tys. (28%) spełnia aktualnie obowiązujące kryteria refundacyjne dla leku Jardiance®, a 496 tys. (72%) stanowi nowa populacja refundacyjna po rozszerzeniu wskazań dla leku Jardiance®. Szczegółowe oszacowanie populacji zostanie przedstawione w analizie wpływu na budżet wnioskowanej technologii.

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT-2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT-2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu (*ChPL Jardiance 2023*).

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (*ChPL Jardiance 2023*).

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Jardiance z dnia 7 grudnia 2023 r. (*ChPL Jardiance 2023*).

Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)	
Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy</p>
	<p>Jardiance 10 mg tabletki powlekane</p> <p>Jardiance 25 mg tabletki powlekane</p>
	<p>EU/1/14/930/010</p> <p>EU/1/14/930/001</p> <p>EU/1/14/930/011</p> <p>EU/1/14/930/002</p> <p>EU/1/14/930/012</p> <p>EU/1/14/930/003</p> <p>EU/1/14/930/013</p> <p>EU/1/14/930/004</p> <p>EU/1/14/930/014</p> <p>EU/1/14/930/005</p> <p>EU/1/14/930/015</p> <p>EU/1/14/930/006</p> <p>EU/1/14/930/016</p> <p>EU/1/14/930/007</p> <p>EU/1/14/930/017</p> <p>EU/1/14/930/008</p> <p>EU/1/14/930/018</p> <p>EU/1/14/930/009</p>
Data	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>7 grudnia 2023 r.</p>

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
Kod ATC	A10BK03
Dostępne preparaty	Jardiance 10 mg tabletki powlekane Jardiance 25 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji.</p> <p>Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. <i>Homeostasis Model Assessment-β</i>). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi.</p> <p>Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP i korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

nmol*h/l i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h/l i 687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentówPacjenci z upośledzeniem czynności nerek

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

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby

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

Wskaźnik masy ciała

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Jardiance® (empagliflozyna)

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)	
Wskazanie	<p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².</p> <p><i>Płeć</i> Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.</p> <p><i>Rasa</i> Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i> Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników. W pediatrycznym badaniu fazy 3 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmianę wartości HbA1c względem punktu początkowego) empagliflozyny w dawce 10 mg z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowana zależność między ekspozycją a odpowiedzią była ogółem porównywalna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży. Doustne podawanie empagliflozyny prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów. Obserwowana średnia geometryczna stężeń minimalnych i średnia geometryczna stężeń w stanie stacjonarnym 1,5 godziny po podaniu wynosiły 26,6 nmol/l i 308 nmol/l w przypadku stosowania 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 67,0 nmol/l i 525 nmol/l w przypadku stosowania 25 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, ▪ w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. <p><u>Niewydolność serca</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p> <p><u>Cukrzyca typu 2</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg</p> <p><u>Niewydolność serca</u></p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>

Jardiance® (empagliflozyna)

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

	<p>Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Wszystkie wskazania</u></p> <p>Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Upośledzenie czynności nerek</u></p> <p>Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m².</p> <p>U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 empagliflozyna wykazuje zmniejszone działanie hipoglikemizujące u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m². Dlatego, w przypadku spadku eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m², należy w razie potrzeby rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia hipoglikemizującego.</p> <p><u>Upośledzenie czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 10 mg empagliflozyny raz na dobę. U pacjentów tolerujących empagliflozynę w dawce 10 mg raz na dobę i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Dane dotyczące dzieci z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i dzieci w wieku poniżej 10 lat nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny w leczeniu niewydolności serca lub w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Informacje ogólne</u></p> <p>Empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1</p> <p><u>Kwasica ketonowa</u></p>

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Mimo że prawdopodobieństwo wystąpienia kwasicy ketonowej jest mniejsze u pacjentów bez cukrzycy, zgłaszano takie przypadki również u tych pacjentów.

Należy uwzględnić ryzyko 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 pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. *latent autoimmune diabetes in adults* - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

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

Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m².

U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.

Działanie hipoglikemizujące empagliflozyny jest zależne od czynności nerek i jest zmniejszone u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

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

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Powikłane zakażenia dróg moczowych

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

Martwicze zapalenie powięzi kroczca (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi kroczca (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

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

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Uszkodzenie wątroby

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

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

Przewlekła choroba nerek

Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

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

Laboratoryjna analiza moczu

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

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

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczenie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Laktoza

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

Sód

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Nie określono.

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Jardiance nie jest objęty finansowaniem w warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu (MZ 17/06/2024). Wskazania, w których produkt leczniczy Jardiance jest finansowany podsumowano poniżej.

Tabela 22. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	251.0, Dostne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	146,99	155,81	171,86	149,41	<p><1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;</p> <p><2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF\leq50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF \leq40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%);</p> <p><3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.</p>	30%	67,27

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

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

W 2022 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poddała ocenie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jardiance® we wskazaniu pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, jako leku Dostępnego w aptece na receptę. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie leku refundacją we wnioskowanym wskazaniu, uznając zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczający. Jednocześnie jako główny argument decyzji Rady Przejrzystości wskazano korzystny wpływ zastosowania produktu leczniczego Jardiance® na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowonaczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2. Prezes AOTMiT rekomendował objęcie refundacją leku Jardiance® we wskazaniu będącym przedmiotem wniosku pod warunkiem [dane utajnione] (AOTMiT 056/2022).

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

W 2023 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poddała ocenie poddała ocenie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jardiance® we wskazaniu cukrzyca typu 2, u pacjentów: stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy; z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą; z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie leku refundacją we wnioskowanym wskazaniu jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie za odpłatnością 30%, pod warunkiem wprowadzenia progowego poziomu HbA1c $\geq 7\%$. Rada Przejrzystości wnioskowała ponadto o pogłębienie RSS ze względu na znaczne obciążenia budżetowe. Prezes AOTMiT rekomendował objęcie refundacją leku Jardiance® we wskazaniu będącym przedmiotem wniosku [utajnione] i wydawanie go z odpłatnością [utajnione] w refundacji aptecznej pod warunkiem ujednoczenia wskazania refundacyjnego z pozostałym produktami w grupie limitowej, [utajnione] (AOTMiT 123/2023).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Wyszukiwanie przeprowadzono: 31.07.2024 r.

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

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla empagliflozyny w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendacja	Uwagi
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2014	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii; • w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w tym insuliną
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2014	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i leczeniem standardowym, • w skojarzeniu z insuliną i leczeniem standardowym
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2016	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u chorych, u których niemożliwe jest zastosowanie metforminy (po spełnieniu warunków określonych w NICE 2016a).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2015 2016 2022	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub z metforminą i tiazolidinedionem, • w skojarzeniu z insuliną i z / bez innymi lekami przeciwcukrzycowymi • <u>u chorych z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym</u>
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2015	pozytywna z ograniczeniami	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika
		2016	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • <u>u chorych z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową z nieadekwatną kontrolą glikemii</u>
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2014 2016	pozytywna z ograniczeniami	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą, • w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną • w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika • <u>u chorych z cukrzycą typu 2 i udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową z nieadekwatną kontrolą glikemii</u>
Francja		2014	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendacja	Uwagi
				<ul style="list-style-type: none"> • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika
		2016	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika
		2019	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii • w skojarzeniu z metforminą • w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika • w skojarzeniu z insuliną z lub bez metforminy
	Haute Autorité de Santé (HAS)	2020	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i insuliną
		2024	pozytywna	u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą niewystarczająco kontrolowaną przez monoterapię metforminą, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych, wyłącznie: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w skojarzeniu z metforminą i insuliną
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2014 2015 2015a 2017	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą • w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika • w skojarzeniu z insuliną z lub bez metforminy • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika • w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i linagliptyną
Holandia	Zorginstituut Nederland (ZN)	2021	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii • w skojarzeniu z leczeniem standardowym
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	2021	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii • w skojarzeniu z leczeniem standardowym

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

- w monoterapii, w sytuacji, kiedy dieta oraz wysiłek fizyczny nie zapewniają adekwatnej kontroli glikemii u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane ze względu na nietolerancję,

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- w skojarzeniu (jako terapia *add-on*) z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, w sytuacji, kiedy stosowane w połączeniu z dietą oraz wysiłkiem fizycznym nie zapewniają adekwatnej kontroli glikemii,

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

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

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

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

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

- w ramach terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą, wyłącznie, jeśli istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja terapii pochodnymi sulfonylomocznika lub istnieje znamienne ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji,

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub metforminą i tiazolidinedionem,
- w skojarzeniu z insuliną i z /bez innymi lekami przeciwcukrzycowymi (*NICE 2015*).

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

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

Dodatkowo w 2022 r. zaprzestano postępowania dotyczącego oceny zasadności refundacji empagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym, podkreślając w uzasadnieniu, że populacja ta była już przedmiotem oceny w ramach poprzednich wniosków i że jest objęta leczeniem empagliflozyną (*NICE 2022*).

Odnaleziono także opinię ekspertów *Haute Autorité de Santé* (HAS), zgodnie z którą korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania produktu leczniczego Jardiance® nie uzasadnia jego refundacji w skojarzeniu z metforminą oraz w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną, w ramach *National Health Insurance* oraz w ramach listy leków do stosowania w warunkach szpitalnych z proponowanym poziomem refundacji 30% (*HAS 2014*). Ponowna ocena produktu leczniczego Jardiance® przeprowadzona w 2016 r., dotycząca tożsamyh skojarzeń lekowych, pozwoliła na objęcie go refundacją z poziomem finansowania 65%. W ocenie korzyści klinicznej (z fr. *Service médical rendu*, SMR) Komisja Przejrzystości wskazywała na istnienie korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania empagliflozyny w ramach wymienionych powyżej terapii dwu- lub trójlekowych. W trakcie oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych (z fr. *Amélioration du service médical rendu*, ASMR), biorąc pod uwagę nowe dowody kliniczne dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz wyniki próby *EMPA-REG OUTCOME*, jednocześnie zwracając uwagę, że brak jest wysokiej jakości wyników dotyczących zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyka

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

zgonu (badanie *EMPA-REG OUTCOME* zostało zaprojektowane celem potwierdzenia bezpieczeństwa empagliflozyny w kontekście wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe) Komisja Przejrzystości uznała, że brak jest przesłanek wskazujących na poprawę rzeczywistych korzyści klinicznych u pacjentów, u których empagliflozyna stosowana była w terapii dwulekowej (z metforminą) lub trójlekowej (z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub insuliną) (*HAS 2016*). W 2019 r. przeprowadzono ponowną ocenę, mającą na celu określenie klinicznie adekwatnych komparatorów oraz aktualizację oceny poprawy rzeczywistych korzyści klinicznych – ponownie do oceny przedłożono zaktualizowane wyniki bezpieczeństwa z próby *EMPA-REG OUTCOME*, co spowodowało, że korzyść kliniczna została oceniona jako niewystarczająca (*HAS 2019*). W 2020 r. pozytywnie zaopiniowano refundację leku Jardiance® w leczeniu w ramach terapii dwulekowej z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika oraz w terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub metforminą i insuliną. W trakcie oceny SMR wskazano na znaczącą korzyść z terapii oraz przyznano IV stopień w ocenie ASMR w wymienionych skojarzeniach (*HAS 2020*). W 2024 r. wydano pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leczenia empagliflozyną u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą niewystarczająco kontrolowaną przez monoterapię metforminą, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych, wyłącznie w skojarzeniu: w ramach terapii dwulekowej wyłącznie z metforminą lub w terapii trójlekowej wyłącznie z metforminą i insuliną (*HAS 2024*).

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

Dodatkowo w 2015 r. eksperci przychyliili się do finansowania empagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną z lub jednoczesnym zastosowaniem metforminy (*PBAC 2015*), a także w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (*PBAC 2015a*) lub w skojarzeniu z metforminą i linagliptyną (*PBAC 2017*).

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

- leczenie przeciwcukrzycowe stosowane w badaniu w opinii analityków nie stanowiło standardu postępowania – nie było ono dostosowane do wartości referencyjnych stężenia glukozy określonych wytycznymi, a zwiększanie jego intensywności dopuszczalne było jedynie jako procedura ratunkowa, a nie jako część planowego postępowania,

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- wysoki odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym charakteryzował się wartością ciśnienia skurczowego > 140 mmHg, co wskazuje na fakt, iż nieprawidłowo stosowano leczenie mające na celu jego obniżenie,
- pozytywne wyniki oceny efektywności terapii były bardziej zauważalne wśród chorych z ośrodków w Ameryce Łacińskiej i Azji w porównaniu z ośrodkami europejskimi, co utrudnia ocenę reprezentatywności tych wyników w populacji chorych w Niemczech (*IQWiG 2016*).

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

Holenderski *Zorginstituut Nederland* (Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej) wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla inhibitorów SGLT-2, w tym empagliflozyny o stosowanie w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 o bardzo wysokim ryzyku choroby układu krążenia tj.: z ustaloną chorobą układu krążenia i/lub przewlekłym uszkodzeniem nerek z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² z umiarkowanie zwiększoną albuminurią (ACR> 3 mg/mmol/l) lub z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² ze znacznie zwiększoną albuminurią (ACR>30 mg/mmol). W swojej rekomendacji Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej podkreślił, że dla inhibitorów SGLT2 (empagliflozyny, dapagliflozyny i kanagliflozyny) wykazano terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem chorób układu krążenia. Stanowią one zatem część uznanej naukowo praktyki medycznej. Oszacowany wpływ na budżet rozszerzenia refundacji inhibitorów SGLT-2 mieścił się w zakresie 3-11,9 milionów euro. Pomimo, iż analiza efektywności kosztowej została określona jako niewystarczająco przejrzysta w wielu punktach, Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej stwierdził, że ma wystarczającą jakość metodologiczną. Oszacowane przez Wnioskodawców wartości ICER wyniosły 3 304 euro/QALY. Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej stwierdził, że inhibitory SGLT-2 przy wartości referencyjnej 50 000 euro/QALY są opłacalne w porównaniu ze standardowym leczeniem (*ZN 2021*).

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Nowozelandzki *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* poinformował o rozszerzeniu refundacji empagliflozyny o chorych na cukrzycę typu 2, którzy spełniając co najmniej jeden z warunków:

- pacjent jest Maorysem lub przynależy do jakiegokolwiek grupy etnicznej z Pacyfiku lub u pacjenta występowała wcześniej choroba układu krążenia lub równoważne ryzyko (def. jako: przebyte zdarzenie sercowo-naczyniowe [tj. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przeszłorna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny mózgu, choroba naczyń obwodowych], zastoinowa niewydolność serca (urodzinna hipercholesterolemia) lub
- według zatwierzonego kalkulatora oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta bezwzględne 5-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej wynosi $\geq 15\%$ lub
- u pacjenta występuje wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w ciągu całego życia ze względu na zdiagnozowaną cukrzycę typu 2 w dzieciństwie lub w młodym wieku dorosłym lub pacjent ma cukrzycową chorobę nerek (def. jako: utrzymująca się albuminuria [stosunek albumina:kreatynina ≥ 3 mg/mmol, w co najmniej dwóch z trzech pomiarach w okresie 3–6 miesięcy] i/lub eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² w przypadku cukrzycy, bez stwierdzenia przyczyny alternatywnej) oraz
- docelowa wartość HbA1c (≤ 53 mmol/mol) nie została osiągnięta pomimo regularnego stosowania co najmniej jednego leku obniżającego stężenie glukozy we krwi (np. metforminy, wildagliptyny lub insuliny) przez co najmniej 3 miesiące oraz
- leczenie empagliflozyną nie będzie stosowane w skojarzeniu z finansowanym agonistą GLP-1 (*PHARMAC 2021*).

7 Dobór komparatorów

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

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

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy w terapii cukrzycy typu 2 stosuje się podejście wieloczynnikowe, a przy wyborze leczenia farmakologicznego istotną rolę ogrywa obecność innych niż glikemia czynników/chorób współistniejących. W dalszym ciągu w terapii stosowane są leki z różnych grup tj.: metformina, inhibitory SGLT-2, pochodne sulfonilomocznika, leki inkretynowe (inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1/GP1) lub agonista PPAR- γ . Dodatkowo wytyczne wskazują, że na każdym etapie leczenia możliwe jest również rozpoczęcie insulinoterapii.

Należy przy tym podkreślić, że wytyczne wskazują, że inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia (*PTD 2024, ADA 2024, ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023, CDA 2020*) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (*NICE 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020*). Poza inhibitorami SGLT-2 w tej grupie pacjentów rekomenduje się zastosowanie głównie agonistów receptora GLP-1 (*PTD 2024, ADA 2024, ADA/EASD 2022, ADA/EASD 2023, CDA 2020*).

W Polsce finansowaniem objęte są inhibitory α -glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), pochodne biguanidu (metformina), inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna), agoniści GLP-1 (dulaglutyd, liksysenatyd [w skojarzeniu z insuliną glargine], semaglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptina; wildagliptyna), glukagon i insuliny (*MZ 17/06/2024*).

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

łącną nową populację refundacyjną dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią będą pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Zapisy te wskazują, że nie nastąpi zmiana zapisów odnośnie definicji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast nastąpi rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, ale z HbA1c w zakresie ≥ 7 do $< 7,5\%$. Komparatorem dla nowej, rozszerzającej populacji refundacyjnej będzie standardowe leczenie przeciwcukrzycowe, ustalone dla każdego pacjenta w sposób zindywidualizowany, obejmujące doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) oraz insuliny stosowane w monoterapii lub skojarzeniu, w tym w szczególności leki refundowane w tej populacji, tj. metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny i jej analogi. Należy zaznaczyć, że refundacją w tej nowej, wnioskowanej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny nie są objęte inne inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 oraz skojarzenie liksysenatyd + insulina glargine (szczegółowe informacje dotyczące ich finansowania zebrano w rozdziale 2.9.2 oraz w rozdziale 10.1 w załączniku). Pozostałe inhibitory SGLT-2 są obecnie refundowane w populacji tożsamej z obecną populacją refundacyjną dla empagliflozyny i nie są finansowane ze środków publicznych u chorych stanowiących nową wnioskowaną populację refundacyjną dla empagliflozyny. Z kolei refundowane preparaty agonistów receptora GLP-1 – dulaglutyd i semaglutyd oraz skojarzenie liksysenatyd + insulina glargine, są udostępniane chorym na innych niż wnioskowane warunkach, częściowo odpowiadających obecnej populacji refundacyjnej dla empagliflozyny tj. u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Refundacją w warunkach polskich objęte są także inhibitory DPP-4, a warunki ich finansowania zakładają ich zastosowanie: w skojarzeniu z metforminą, u chorych u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące) lub w we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej leki z tej grupy nie są wskazywane jako opcje preferowane u chorych, dla których celem leczenia pozostaje zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (ADA 2024, AACE 2023).

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

8 Dobór punktów końcowych

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

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

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

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

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

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

Mając na uwadze wnioskowaną populację docelową dla leku Jardiance® – pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz oczekiwany cel leczenia, czyli obok zapewnienia kontroli glikemii przede wszystkim zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zdarzeń zakończonych zgonem, wskazane jest ograniczenie włączanych badań do prób ukierunkowanych na

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance® u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

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

Tabela 24. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$ i $< 7,5\%$) oraz z 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, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość) 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z cukrzycą typu 2 bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego chorzy z cukrzycą typu 2 z prawidłowo kontrolowaną glikemią lub nie stosujący leczenia przeciwcukrzycowego dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji obejmującej pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (HbA1c $\geq 7\%$), poszukując następnie wyników w podgrupach w zależności od towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego oraz wartości HbA1c
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna podawana doustnie w dawce 10 mg, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami ChPL, dodana do 	<ul style="list-style-type: none"> interwencja inna niż zdefiniowana

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dopuszczono badania z zastosowaniem także dawki 20 mg, pod warunkiem wyróżnienia wyników w podgrupie dawki docelowej
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczas stosowanego, standardowego leczenia przeciwcukrzycowego (SoC) tj.: doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) oraz insuliny, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu, +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż zdefiniowane (np. terapia behawioralna) stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem) zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) zgon niezależnie od przyczyny (śmiertelność ogólna) niewydolność serca zdarzenia mikronaczyniowe hospitalizacje kontrola glikemii kontrola masy ciała, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, leczenia przeciwzakrzepowego utrzymanie czynności nerek jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥ 1 z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależnie od przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zawał serca i udar zakończony zgonem), zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (w tym zawał serca, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), jakość życia ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

9.2 Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance®, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

10 Załączniki

10.1 Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2

Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 - A 1. Leki refundowane Dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich												
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	61,00	65,88	69,83	80,99	67,19	Cukrzyca typu I		ryczałt	17,00
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298	101,00	109,08	115,62	129,32	100,78	Cukrzyca typu I		ryczałt	32,54
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrz., 100 j/ml	10 wstrz. po 3 ml	05909991429171	160,43	173,26	183,66	201,40	201,40	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	106,00	114,48	121,35	135,05	100,78	Cukrzyca		ryczałt	38,27
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do	5 wkł.po 3ml	05909990614981	106,00	114,48	121,35	135,05	100,78	Cukrzyca		ryczałt	38,27

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum aspartum	wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	61,00	65,88	69,83	80,99	67,19	Cukrzyca		ryczałt	17,00
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	102,90	111,13	117,80	131,50	100,78	Cukrzyca		ryczałt	34,72
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	65,00	70,20	74,41	85,57	67,19	Cukrzyca		ryczałt	21,58
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	99,50	107,46	113,91	127,61	100,78	Cukrzyca		ryczałt	30,83
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. So-loStar po 3 ml	05909990617197	100,00	108,00	114,48	128,18	100,78	Cukrzyca		ryczałt	31,40
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	72,66	78,47	83,18	96,88	96,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958566	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	Cukrzyca		ryczałt	6,80

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853113	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	Cukrzyca		ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958573	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	Cukrzyca		ryczałt	6,80
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853311	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	Cukrzyca		ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958580	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	Cukrzyca		ryczałt	6,80
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853519	79,23	85,57	90,70	104,40	100,78	Cukrzyca		ryczałt	6,48
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958597	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	Cukrzyca		ryczałt	6,80
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990852413	79,23	85,57	90,70	104,40	100,78	Cukrzyca		ryczałt	6,48
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do	10 wkł. po 3 ml	05909990958603	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	Cukrzyca		ryczałt	6,80

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	wstrzykiwań, 100 j.m./ml Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990852116	79,23	85,57	90,70	104,40	100,78	Cukrzyca		ryczałt	6,48
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990246014	76,17	82,26	87,20	100,90	100,78	Cukrzyca		ryczałt	4,12
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990246717	76,17	82,26	87,20	100,90	100,78	Cukrzyca		ryczałt	4,12
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990247011	76,17	82,26	87,20	100,90	100,78	Cukrzyca		ryczałt	4,12
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990348923	72,66	78,47	83,18	96,88	96,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990238323	72,66	78,47	83,18	96,88	96,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań	5 wkł. po 3 ml	05909990348121	72,66	78,47	83,18	96,88	96,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	we wkładzie, 100 j.m./ml											
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	Cukrzyca		ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	Cukrzyca		ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	Cukrzyca		ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	Cukrzyca		ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	Cukrzyca		ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	Cukrzyca		ryczałt	3,40
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422	106,20	114,70	121,58	135,28	100,78	Cukrzyca		ryczałt	38,50
Insulinum lisprum	Humalog Mix25,	5 wkł.po 3 ml	05909990455010	106,81	115,35	122,28	135,98	100,78	Cukrzyca		ryczałt	39,20

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum lisprum	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614	106,81	115,35	122,28	135,98	100,78	Cukrzyca		ryczałt	39,20
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	160,21	173,03	183,41	201,15	201,15	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	157,41	170,00	180,20	197,94	197,94	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	78,00	84,24	89,29	102,99	100,78	Cukrzyca		ryczałt	6,21
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	157,41	170,00	180,20	197,94	197,94	Cukrzyca		ryczałt	8,00
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny												
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł.po 3 ml	05712249124441	333,00	359,64	381,22	402,12	309,91	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia		30%	185,18

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	137,75	148,77	157,70	174,28	154,96	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat		30%	65,81
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	166,50	179,82	190,61	207,19	154,96	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia		30%	98,72
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	252,45	272,65	289,01	309,91	309,91	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat		30%	92,97
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990895717	157,00	169,56	179,73	196,31	154,96	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat		30%	87,84
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy Solo-Star po 3 ml	05909990617555	157,00	169,56	179,73	196,31	154,96	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat		30%	87,84
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy Solo-Star po 1,5 ml	05909991231538	445,50	481,14	510,01	534,88	464,87	Leczenie cukrzycy u dorosłych		30%	209,47
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina												
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990765423	5,00	5,40	5,94	8,36	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,77
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990765430	8,70	9,40	9,96	14,27	14,27	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05903792661600	12,15	13,12	13,91	19,69	19,69	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990765379	2,40	2,59	3,13	4,51	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,82
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990765386	4,35	4,70	5,24	7,66	7,66	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05903792661563	6,08	6,57	7,11	10,56	10,56	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990765393	4,00	4,32	4,86	6,97	6,62	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,55
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990765409	7,50	8,10	8,64	12,50	12,50	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792661587	10,33	11,16	11,83	16,95	16,95	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	12,30	13,28	14,08	16,50	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,91
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	24,60	26,57	28,17	32,48	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	20,11
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	22,50	24,30	25,76	30,07	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	17,70

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	6,84	7,39	7,93	9,31	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,62
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	12,95	13,99	14,83	17,25	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	12,66
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	17,00	18,36	19,46	22,91	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,43
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	9,75	10,53	11,17	13,07	5,84	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,43
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	18,05	19,49	20,66	24,11	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	15,63
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991454722	14,62	15,79	16,74	21,05	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,68
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991454654	7,31	7,89	8,43	10,85	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,26
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991454708	10,97	11,85	12,56	16,01	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,53
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421049331	35,83	38,70	41,02	47,92	31,14	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	23,18

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt	07613421049317	8,96	9,68	10,26	12,68	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,09
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421049324	17,91	19,34	20,50	24,81	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	12,44
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421049270	17,91	19,34	20,50	24,81	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	12,44
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt	07613421049256	4,48	4,84	5,38	6,76	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,07
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421049263	8,96	9,68	10,26	12,68	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,09
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421049300	26,87	29,02	30,76	36,54	23,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	17,98
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt	07613421049287	6,71	7,25	7,79	9,69	5,84	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,05
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421049294	13,44	14,52	15,39	18,84	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,36
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	20,66	22,31	23,65	30,55	30,55	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,23	5,65	6,19	8,61	7,79	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,02
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	10,98	11,86	12,57	16,88	15,57	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,51
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	15,87	17,14	18,17	23,95	23,36	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,39
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05903060614406	10,33	11,16	11,83	16,14	15,57	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,77
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990078943	2,97	3,21	3,75	5,13	3,89	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,44
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990078950	5,93	6,40	6,94	9,36	7,79	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,77
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	05909990078967	7,93	8,56	9,10	12,55	11,68	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,07
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05903060614420	17,56	18,96	20,10	26,47	26,47	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990079001	4,39	4,74	5,28	7,39	6,62	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,97
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909990079025	8,79	9,49	10,07	13,93	13,24	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,89
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	05909990079032	13,50	14,58	15,45	20,57	19,85	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306	8,80	9,50	10,08	13,94	13,24	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,90
Metformini hydrochloridum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248	5,25	5,67	6,21	8,63	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,04
Metformini hydrochloridum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,69	3,99	4,53	5,91	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,22
Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	5,10	5,51	6,05	8,16	6,62	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,74
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	28,74	31,04	32,90	37,21	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	24,84
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751	6,85	7,40	7,94	9,32	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,63
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768	14,37	15,52	16,45	18,87	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,28
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990213429	10,28	11,10	11,77	13,67	5,84	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,03

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909990213436	21,55	23,27	24,67	28,12	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	19,64
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991425845	18,90	20,41	21,63	28,53	28,53	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	20,00	21,60	22,90	29,80	29,80	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	5,29	5,71	6,25	8,67	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991425821	9,40	10,15	10,76	15,07	15,07	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	10,35	11,18	11,85	16,16	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,79
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990933198	15,59	16,84	17,85	23,63	23,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,07
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,51	3,79	4,33	5,71	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,52
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,02	7,58	8,12	10,54	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,36

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	4,89	5,28	5,82	7,93	6,62	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,06
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	9,69	10,47	11,09	14,95	13,24	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,42
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277	14,54	15,70	16,64	21,76	19,85	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,39
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	10,80	11,66	12,37	14,79	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,20
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	21,50	23,22	24,61	28,92	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,55
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	7,00	7,56	8,10	9,48	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,79
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	14,11	15,24	16,16	18,58	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,99
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	21,17	22,86	24,24	27,69	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	19,21

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	8,35	9,02	9,56	11,46	5,84	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,82
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	16,70	18,04	19,12	22,57	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,09
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	4,05	4,37	4,91	7,33	7,33	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,17	2,34	2,88	4,26	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,57
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,44	3,72	4,26	6,37	6,37	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991196110	14,62	15,79	16,74	21,05	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,68
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991195977	7,31	7,89	8,43	10,85	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,26
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991196042	10,97	11,85	12,56	16,01	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,53

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909990221028	20,70	22,36	23,70	30,60	30,60	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990220984	5,18	5,59	6,13	8,55	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,96
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990220991	10,35	11,18	11,85	16,16	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,79
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990221004	15,53	16,77	17,78	23,56	23,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,00
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990457236	10,36	11,19	11,86	16,17	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,80
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990457212	2,95	3,19	3,73	5,11	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,42
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990457229	5,18	5,59	6,13	8,55	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,96
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	04013054024331	7,77	8,39	8,93	12,38	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,90
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05909990457335	17,66	19,07	20,22	26,59	26,47	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,56
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990457311	4,40	4,75	5,29	7,40	6,62	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,98
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	04013054024348	13,25	14,31	15,17	20,29	19,85	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,52

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585	41,40	44,71	47,39	54,29	31,14	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	29,55
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554	10,35	11,18	11,85	14,27	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,68
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462	21,63	23,36	24,76	29,07	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,70
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431	5,36	5,79	6,33	7,71	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,02
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516	31,05	33,53	35,54	41,32	23,36	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	22,76
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486	7,76	8,38	8,92	10,82	5,84	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,18
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756	10,87	11,74	12,44	14,86	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,27

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991271763	21,75	23,49	24,90	29,21	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,84
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695	5,45	5,89	6,43	7,81	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,12
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991271701	10,90	11,77	12,47	14,89	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,30
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732	8,17	8,82	9,36	11,26	5,84	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,62
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991271749	16,34	17,65	18,71	22,16	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,68
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991488413	18,90	20,41	21,63	28,53	28,53	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909991488345	4,73	5,11	5,65	8,07	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,48
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991488376	9,45	10,21	10,82	15,13	15,13	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991488390	14,18	15,31	16,23	22,01	22,01	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991488161	9,45	10,21	10,82	15,13	15,13	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991488086	2,36	2,55	3,09	4,47	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,78
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991488116	4,73	5,11	5,65	8,07	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,48
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991488147	7,09	7,66	8,20	11,65	11,65	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909991488291	16,07	17,36	18,39	24,76	24,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991488215	4,02	4,34	4,88	6,99	6,62	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,57
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991488253	8,03	8,67	9,21	13,07	13,07	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991488277	12,05	13,01	13,79	18,91	18,91	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991453558	8,62	9,31	9,87	12,29	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,70
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991453572	17,24	18,62	19,73	24,04	15,57	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,67

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991453497	4,31	4,65	5,19	6,57	3,89	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,88
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991453473	8,62	9,31	9,87	12,29	7,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,70
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991453510	6,47	6,99	7,53	9,43	5,84	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,79
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991453534	12,94	13,98	14,82	18,27	11,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,79
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza												
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	12,30	13,28	14,08	18,95	18,95	Cukrzyca		30%	5,12
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386	8,70	9,40	9,96	12,77	9,48	Cukrzyca		30%	5,52
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny												
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991096106	125,40	135,43	143,55	160,08	160,08	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomoc lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq		30%	48,02

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dapagliflozyna	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	125,40	135,43	143,55	160,08	160,08	55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 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; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF≤50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m ² , albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią		30%	48,02

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Empagliflozyna	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991138509	136,10	146,99	155,81	171,86	149,41	opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF \leq 50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF \leq 40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$ 60 ml/min/1.73m ² , albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią		30%	67,27

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.			
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1												
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 0.75 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	05909991219130	156,50	169,02	179,16	197,04	197,04	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu		30%	59,11
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 1.5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	05909991219161	156,50	169,02	179,16	197,04	197,04	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat		30%	59,11

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7% i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 3 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	08594012697638	156,50	169,02	179,16	197,04	197,04	dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu		30%	59,11
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 4.5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	08594012697645	156,50	169,02	179,16	197,04	197,04	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu		30%	59,11

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+33 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991315948	255,30	275,72	292,27	315,07	315,07	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu		30%	94,52
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+50 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991315924	334,00	360,72	382,36	405,16	394,08	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu		30%	129,30
Semagluti-dum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,25 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389901	332,50	359,10	380,65	403,45	394,08	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30		30%	127,59

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu			
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,5 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389918	332,50	359,10	380,65	403,45	394,08	kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu		30%	127,59
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg	1 wstrzykiwacz po 3 ml	05909991389956	332,50	359,10	380,65	403,45	394,08	kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie		30%	127,59

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4												
Sitagliptinum	Ansifora, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05901812162564	19,65	21,22	22,50	29,23	29,23	innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu		30%	7,89
Sitagliptinum	Januvia, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990055920	64,50	69,66	73,84	80,57	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	60,11
Sitagliptinum	Jazeta, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991480509	19,65	21,22	22,50	29,23	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,77
Sitagliptinum	Juzina, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05907594032880	33,00	35,64	37,78	44,51	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	24,05
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05995327182650	20,55	22,19	23,52	30,25	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,79

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05995327182667	41,10	44,39	47,06	56,91	56,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	17,07
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	03838989721473	27,50	29,70	31,48	38,21	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	17,75
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	03838989721466	13,40	14,47	15,34	19,50	14,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,27
Sitagliptinum	Sigletic, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991424558	20,62	22,27	23,61	30,34	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,40
Sitagliptinum	Simlerid, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05907626709803	32,50	35,10	37,21	43,94	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	23,48
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991421137	20,62	22,27	23,61	30,34	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,89
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991420970	10,31	11,13	11,80	15,96	14,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,16
Sitagliptinum	Sitagliptin Aurovitas, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991497477	19,65	21,22	22,50	29,23	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,77
Sitagliptinum	Sitagliptin BI-OTON, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05903792662263	19,65	21,22	22,50	29,23	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,77

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum	Sitagliptin BI-OTON, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05903792662294	13,50	14,58	15,45	19,61	14,62	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	9,38
Sitagliptinum	Sitagliptin Medical Valley, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991470883	27,00	29,16	30,91	37,64	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	17,18
Sitagliptinum	Sitagliptin STADA, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991481131	20,62	22,27	23,61	30,34	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,88
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991473174	35,00	37,80	40,07	46,80	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	26,34
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991473105	17,50	18,90	20,03	24,19	14,62	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	13,96

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum	Symglicptin, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05905669739351	20,60	22,25	23,59	30,32	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,86
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Combodiab, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05903792662270	20,96	22,64	24,00	30,73	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,27
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100+1000 mg	28 szt.	05900411004657	46,60	50,33	53,35	60,08	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	35,66
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	56 szt.	05900411003551	46,60	50,33	53,35	60,08	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	35,66
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+500 mg	56 szt.	05900411002998	46,60	50,33	53,35	60,08	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	35,66
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Eprocliv, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05907626709728	32,50	35,10	37,21	43,94	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala		30%	23,48

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909991483739	35,00	37,80	40,07	46,80	29,23	osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	26,34
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991483647	31,40	33,91	35,94	42,67	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	22,21
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Janumet, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909990929771	64,50	69,66	73,84	80,57	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	60,11
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05907594033207	33,00	35,64	37,78	44,75	31,32	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	22,83

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	05907594033139	31,00	33,48	35,49	42,46	31,32	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	20,54
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Lonamo Duo, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05995327182704	30,70	33,16	35,14	41,87	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	21,41
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Lonamo Duo, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	05995327182698	30,70	33,16	35,14	41,87	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	21,41
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	03838989744557	27,98	30,22	32,03	38,76	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	18,30
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	03838989744571	27,98	30,22	32,03	38,76	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	18,30
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax Combi, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	05909991483265	37,50	40,50	42,93	49,90	31,32	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej		30%	27,98

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax SR Combi, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	60 szt.	05909991488659	53,78	58,08	61,57	68,54	31,32	dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące) W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	41,96
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909991451172	20,98	22,66	24,02	30,75	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,75
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991451042	20,98	22,66	24,02	30,75	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,75
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Symetlip, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05905669739689	20,96	22,64	24,00	30,73	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,27
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Symetlip, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05905669739597	20,96	22,64	24,00	30,73	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,27
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	05901812162076	30,00	32,40	34,34	41,07	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	20,61

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	07613421058876	55,53	59,97	63,57	67,73	14,62	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	57,50
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	07613421058883	111,10	119,99	127,19	133,92	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	113,46
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991492724	15,00	16,20	17,17	21,33	14,62	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	11,10
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991492731	30,00	32,40	34,34	41,07	29,23	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)		30%	20,61
Vildagliptinum	Glypvido, tabl., 50 mg	60 szt.	05909991372385	29,98	32,38	34,32	41,29	31,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	19,37
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991457556	10,20	11,02	11,67	15,83	14,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,60

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991457570	20,60	22,25	23,59	30,32	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,86
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991401863	10,00	10,80	11,45	15,61	14,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,38
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991401887	20,00	21,60	22,90	29,63	29,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,17
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Anvildis Duo, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	05901812162434	22,48	24,28	25,74	32,71	31,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,79
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Anvildis Duo, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	05901812162403	22,48	24,28	25,74	32,71	31,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,79
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Gliptivil Combo, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	05909991496999	22,47	24,27	25,73	32,70	31,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,78
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Gliptivil Combo, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	05909991496975	22,47	24,27	25,73	32,70	31,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,78
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Vimetso, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	03838989736248	29,98	32,38	34,32	41,29	31,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	19,37
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Vimetso, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	03838989736255	29,98	32,38	34,32	41,29	31,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	19,37

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
85.0, Hormony trzustki - glukagon												
Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909990693313	47,95	51,79	54,90	65,74	65,74	Cukrzyca		ryczałt	3,20

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 – D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.) (MZ 17/06/2024).

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1	Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423
2	Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386
545	Canagliflozinum	Invokana, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991096106
869	Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990975884
1053	Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991138509
1009	Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	05909991219130
1010	Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	05909991219161
1011	Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 3 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	08594012697638

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1012	Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 4,5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	08594012697645
3037	Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,25 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389901
3038	Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,5 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	05909991389918
3039	Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg	1 wstrzykiwacz po 3 ml	05909991389956
3112	Sitagliptinum	Ansifora, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05901812162564
3113	Sitagliptinum	Januvia, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990055920
3114	Sitagliptinum	Jazeta, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991480509
3115	Sitagliptinum	Juzina, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05907594032880
3116	Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05995327182650
3117	Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	05995327182667
3118	Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	03838989721473
3119	Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	03838989721466
3120	Sitagliptinum	Sigletic, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991424558
3121	Sitagliptinum	Simlerid, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05907626709803
3122	Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991421137
3123	Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909991420970
3124	Sitagliptinum	Sitagliptin Aurovitas, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991497477
3125	Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05903792662263
3126	Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05903792662294
3127	Sitagliptinum	Sitagliptin Medical Valley, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991470883

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
3128	Sitagliptinum	Sitagliptin STADA, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991481131
3129	Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991473174
3130	Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909991473105
3131	Sitagliptinum	Symgliptin, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05905669739351
3132	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Combodiab, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05903792662270
3133	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100+1000 mg	28 szt.	05900411004657
3134	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	56 szt.	05900411003551
3135	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+500 mg	56 szt.	05900411002998
3136	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Eprocliv, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05907626709728
3137	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05909991483739
3138	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	05909991483647
3139	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Janumet, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05909990929771
3140	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	05907594033207
3141	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	05907594033139
3142	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Lonamo Duo, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05995327182704
3143	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Lonamo Duo, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	05995327182698
3144	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	03838989744557
3145	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	03838989744571

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
3146	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax Combi, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05909991483265
3147	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax SR Combi, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	60 szt.	05909991488659
3148	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909991451172
3149	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991451042
3150	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Symetlip, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05905669739689
3151	Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Symetlip, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05905669739597
3692	Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	05901812162076
3693	Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	07613421058876
3694	Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	07613421058883
3695	Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991492724
3696	Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991492731
3697	Vildagliptinum	Glypvilo, tabl., 50 mg	60 szt.	05909991372385
3698	Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991457556
3699	Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991457570
3700	Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991401863
3701	Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991401887
3702	Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Anvildis Duo, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05901812162434
3703	Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Anvildis Duo, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	05901812162403
3704	Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Gliptivil Combo, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05909991496999

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
3705	Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Gliptivil Combo, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	05909991496975
3706	Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Vimetso, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	03838989736248
3707	Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Vimetso, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	03838989736255
1390	Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155
1391	Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162
1392	Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	05909990359912
1393	Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991216023
1394	Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990443017
1395	Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	05909990911127
1396	Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224
1397	Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231
1398	Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100
1399	Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131
1400	Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 szt.	05909991267230
1401	Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299
1402	Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305
1403	Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648
1404	Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991257392

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1405	Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991257408
1406	Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990744817
1407	Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916
1408	Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012
1409	Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111
1410	Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990566082
1411	Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990566105
1412	Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991097615
1413	Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991097516
1414	Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991097417
1415	Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991097318
1416	Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337453
1417	Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337521
1418	Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338078
1419	Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338146
1420	Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338207
1421	Glimepiridum	Synglic, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990570348
1422	Glimepiridum	Synglic, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990570355
1423	Glimepiridum	Synglic, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990570362
1424	Glimepiridum	Synglic, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990573196

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1425	Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	05909990570379
1426	Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990791712
1427	Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909990693313
1925	Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322
1926	Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339
1927	Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278
1928	Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247
1929	Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254
1930	Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261
1931	Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285
1932	Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292
1933	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990765423
1934	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990765430
1935	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05903792661600
1936	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990765379
1937	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990765386
1938	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	05903792661563
1939	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990765393
1940	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909990765409

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1941	Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792661587
1942	Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991454722
1943	Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991454654
1944	Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991454708
1945	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421049331
1946	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	07613421049317
1947	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421049324
1948	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421049270
1949	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	07613421049256
1950	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421049263
1951	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421049300
1952	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	07613421049287
1953	Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421049294
1954	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444
1955	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974
1956	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981
1957	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998
1958	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406
1959	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1960	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990078950
1961	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	05909990078967
1962	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05903060614420
1963	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990079001
1964	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909990079025
1965	Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	05909990079032
1966	Metformini hydrochloridum	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248
1967	Metformini hydrochloridum	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990789276
1968	Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990789290
1969	Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461
1970	Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751
1971	Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768
1972	Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990213429
1973	Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909990213436
1974	Metformini hydrochloridum	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909990789306
1975	Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909991252069
1976	Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909991425845
1977	Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990053056
1978	Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990933181
1979	Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909991425821

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1980	Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990933198
1981	Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316
1982	Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253
1983	Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718
1984	Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260
1985	Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277
1986	Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918
1987	Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925
1988	Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112
1989	Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167
1990	Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174
1991	Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895
1992	Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901
1993	Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894
1994	Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474
1995	Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726
1996	Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991196110
1997	Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991195977
1998	Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991196042

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 7%
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1999	Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909990221028
2000	Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990220984
2001	Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990220991
2002	Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990221004
2003	Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990457236
2004	Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990457212
2005	Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990457229
2006	Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	04013054024331
2007	Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05909990457335
2008	Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990457311
2009	Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	04013054024348
2010	Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585
2011	Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554
2012	Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462
2013	Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431
2014	Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516
2015	Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486
2016	Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756
2017	Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991271763

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
2018	Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695
2019	Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991271701
2020	Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732
2021	Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991271749
2022	Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991453558
2023	Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991453572
2024	Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991453497
2025	Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991453473
2026	Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991453510
2027	Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991453534
2028	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991488413
2029	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909991488345
2030	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991488376
2031	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991488390
2032	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991488161
2033	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991488086
2034	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991488116
2035	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991488147
2036	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909991488291

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
2037	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991488215
2038	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991488253
2039	Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991488277
1473	Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059
1474	Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298
1475	Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrz., 100 j/ml	10 wstrz. po 3 ml	05909991429171
1476	Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915
1477	Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981
1478	Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814
1479	Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668
1480	Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł.po 3 ml	05712249124441
1481	Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562
1482	Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741
1483	Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982
1484	Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717
1485	Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555
1486	Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538
1487	Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+33 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991315948

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1488	Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+50 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991315924
1489	Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483
1490	Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575
1491	Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197
1492	Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920
1493	Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958566
1494	Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853113
1495	Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958573
1496	Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853311
1497	Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958580
1498	Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853519
1499	Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958597
1500	Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990852413
1501	Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958603
1502	Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990852116
1503	Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014
1504	Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717
1505	Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

LP	Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt
1506	Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923
1507	Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323
1508	Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121
1509	Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921
1510	Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027
1511	Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126
1512	Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324
1513	Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525
1514	Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822
1515	Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010
1516	Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614
1517	Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422
1518	Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553
1519	Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123
1520	Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165
1521	Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

10.2 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 27. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i *American Diabetes Association* (ADA) oraz wytycznych współtworzonych przez ADA.

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

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 28. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Association for the Study of Diabetes (EASD)*.

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

Tabela 29. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez *Canadian Diabetes Association (CDA)*.

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

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

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

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

10.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy (<i>Sieradzki 2023, WHO 2019</i>).....	15
Tabela 2. Czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę (<i>PTD 2024, Sieradzki 2023</i>).....	16
Tabela 3. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej (<i>PTD 2024</i>).....	17
Tabela 4. Powikłania cukrzycy (<i>Sieradzki 2023</i>).....	19
Tabela 5. Epidemiologia cukrzycy w Polsce.....	22
Tabela 6. Epidemiologia cukrzycy typu 2 wg danych NFZ.....	24
Tabela 7. Udział chorych z zawałem serca i cukrzycą.....	25
Tabela 8. Udział chorych z niestabilną dławicą piersiową i cukrzycą.....	26
Tabela 9. Udział chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą typu 2.....	26
Tabela 10. Udział chorych z udarem i cukrzycą typu 2.....	27
Tabela 11. Udział chorych z chorobą zarostową tętnic obwodowych i cukrzycą typu 2.....	28
Tabela 12. Udział chorych z cukrzycą i chorobami/stanami klinicznymi współistniejącymi z cukrzycą.....	28
Tabela 13. Refundacja leczenia cukrzycy (w mln zł)* (<i>NFZ 2024</i>).....	30
Tabela 14. Wartość refundacji świadczeń z rozpoznaniem głównym cukrzycy* (<i>NFZ 2024</i>).....	30
Tabela 15. Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego w leczeniu cukrzycy (<i>PTD 2024</i>).....	33
Tabela 16. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (<i>PTD 2024</i>).....	42
Tabela 17. Rodzaje insuliny (<i>Sieradzki 2023</i>).....	44
Tabela 18. Rodzaje dostępnych w Polsce mieszanek insulinowych (insulin dwufazowych) (<i>Sieradzki 2023</i>).....	44
Tabela 19. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii cukrzycy typu 2.....	49
Tabela 20. Liczebności populacji chorych na cukrzycę typu 2 spełniających kryteria refundacyjne dla leku Jardiance® – 2024 rok.....	73
Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).....	75
Tabela 22. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (<i>MZ 17/06/2024</i>).....	83
Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla empagliflozyny w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.....	86
Tabela 24. Kryteria PICOS.....	100
Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 - A 1. Leki refundowane Dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (<i>MZ 17/06/2024</i>).....	105
Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 – D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.) (<i>MZ 17/06/2024</i>).....	140

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
 i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 27. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i <i>American Diabetes Association</i> (ADA) oraz wytycznych współtworzonych przez ADA. .	155
Tabela 28. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) i <i>European Association for the Study of Diabetes</i> (EASD).....	156
Tabela 29. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez <i>Canadian Diabetes Association</i> (CDA).	156

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Spis Wykresów

Wykres 1. Przebieg naturalny cukrzycy typu 2 (za <i>Tobin 2012</i> , zmieniono).	19
Wykres 2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (<i>PTD 2024</i>).	38
Wykres 3. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami (<i>PTD 2024</i>).	39
Wykres 4. Praktyczny algorytm leczenia insuliną cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii (<i>PTD 2024</i>).	45

Piśmiennictwo

- AACE 2023** Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract.* 2023 May;29(5):305-340.
- AACE/ACE 2020** Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bush MA, DeFronzo RA, Garber JR, Garvey WT, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Perreault L, Rosenblit PD, Samson S, Umpierrez GE. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2020 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract.* 2020 Jan;26(1):107-139.
- ADA 2024** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S1-S322. Dostępne on-line pod adresem: https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- ADA/EASD 2022** Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
- ADA/EASD 2023** Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. *Am Fam Physician.* 2023 May;107(5):Online.
- ADA/KDIGO 2022** de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Dec 1;45(12):3075-3090.
- Andel 2008 (DEPAC)** Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, Niewada M, Kamiński B, Kraml P, Madacsy L; DEPAC Group. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabet Med.* 2008 Oct;25(10):1195-203. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02570.x. PMID: 19046198.
- Angelantonio 2015** Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keefe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Håheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knudman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svärdsudd K, van der Harst P, Björkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB Sr, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Rosengren A, Dörr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundström J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njølstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engström G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314(1):52-60.
- AOTMiT 029/2017** AOTMiT. Zlecenie 029/2017. Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Dostępne on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4885-029-2017-zlc>

Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.

AOTMiT 056/2022 Dokumenty dotyczące zlecenia nr 56/2022 dla leku Jardiance, empagliflozinum, Tabletki powlekane, 10 mg, 28, tabl., kod GTIN: 05909991138509, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dostępne on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7756-56-2022-zlc>

Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.

AOTMiT 123/2023 Dokumenty dotyczące zlecenia nr 123/2023 dla leku Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991138509, we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Dostępne on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8242-123-2023-zlc>

Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>

AOTMiT 56/2019 Dokumenty dotyczące zlecenia nr 56/2019 dla leku Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389956; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389918; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 05909991389901, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Dostępne on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>

Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.

AOTMiT Abasaglar 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.13.2016. Warszawa, 16 września 2016.

AOTMiT Bydureon 2014 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Bydureon (eksenatyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomą HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-4/2014. Warszawa, kwiecień 2014.

AOTMiT Eucreas 2013 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-21/2013. Warszawa, listopad 2013.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

AOTMiT Forgixa 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Forgixa 10 mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-14/2013. Warszawa, 16 sierpnia 2013.
AOTMiT Forgixa 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Forgixa (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT_4350-42/2014. Warszawa, styczeń 2015.
AOTMiT Galvus 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnie stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-20/2013. Warszawa, październik 2013.
AOTMiT Lantus 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. Warszawa, marzec 2013.
AOTMiT Levemir 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-28/2014. Warszawa, 6 września 2014 r.
AOTMiT Maysiglu 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Maysiglu (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.14.2022. Data ukończenia: 9 marca 2023 r.
AOTMiT Tresiba 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tresiba (insulina degludec) we wskazaniu: Leczenie cukrzycy u dorosłych. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.9.2016. Warszawa, 7 października 2016.
AOTMiT Trulicity 2021	Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.17.2021. Data ukończenia: 29 września 2021 r.
AOTMiT Victoza 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutide) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ² . Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-16/2013. Warszawa, wrzesień 2013 r.
AWA Forxiga 2020	Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Analiza weryfikacyjna, nr OT.4330.9.2020, data ukończenia: 3 września 2020 r. Dostępne on-line: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/AWA/OT.4330.9.2020_FO RXIGA_BIP_REOPTPR.pdf Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
AWMSG 2014	All Wales Medicines Strategy Group. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne on-line pod adresem: http://www.awmsg.org/awmsgon-line/app/appraisalinfo/758 Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group. Empagliflozin (Jardiance®). 11.01.2016. Dostępne on-line pod adresem: http://www.awmsg.org/awmsgon-line/app/appraisalinfo/2746

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.

- Bała 2009** Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Madry R, Leśniak W, Wiercińska E, Szczepaniak P, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Characteristics of patients with type 2 diabetes of short duration in Poland: Rationale, design and preliminary results of the ARETAEUS1 study. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(9):533-40.
- Beaudet 2014** Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health.* 2014;17(4):462-70.
- BIA Forxiga 2020** Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2020. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Dostępne on-line: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/AW/BIA_bez.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- BIA Jardiance 2022** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza Wpływu na Budżet Płatnika. Wersja 1.0. Kraków 2022.
- BIA Jardiance 2023** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza Wpływu na Budżet Płatnika. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Briggs 2017** Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Mosenzon O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:24-33.
- Buraczynska 2011** Buraczynska M, Zukowski P, Buraczynska K, Mozul S, Ksiazek A. Renalase gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes, hypertension and stroke. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):321-7.
- CADTH 2015** CADTH CDEC Final Recommendation. Empagliflozin (Jardiance — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus
Dostępne on-line pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0427_jardiance_oct-19-15.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- CADTH 2016** CADTH. CDEC Final Recommendation. Empagliflozin. Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus
Dostępne on-line pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- CDA 2020** Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Dostępne on-line pod adresem:
<https://guidelines.diabetes.ca/cpg>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- ChPL Jardiance 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance – empagliflozyna z dnia 7.12.2023 r. – EMEA/H/C/002677/II/0076. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf

Jardiance® (empagliflozyna) | u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Data ostatniego dostępu: 17.06.2024 r.

- Cyganek 2006** Cyganek K, Mirkiewicz-Sieradzka B, Malecki MT, Wolkow P, Skupien J, Bobrek J, Czogala M, Klupa T, Sieradzki J. Clinical risk factors and the role of VDR gene polymorphisms in diabetic retinopathy in Polish type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol.* 2006;43(4):114-9.
- Dormandy 2009** Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR; PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009;32(3):187-202.
- Drągowski 2014** Drągowski P, Czyżewski U, Cekała E, Lange P, Zadykiewicz R, Sójka A, Brzezińska J. Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2014; 2(39):162-166
- Drzewoski 2008** Drzewoski J, Sliwińska A, Przybyłowska K, Sliwiński T, Kasznicki J, Zurawska-Klis M, Kosmowski M, Majsterek I. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease. *Kardiol Pol.* 2008;66(10):1042-8; discussion 1049.
- Dudzińska 2011** Dudzińska M, Kurowska M, Tarach JS, Malicka J, Nowakowski A. Accomplishment of the proper metabolic control with regard to the PDA guidelines in type 2 diabetes patients before and after introduction of insulinotherapy. *Diabet. Prakt.* 2011; 12, 1: 21–27
- Dzida 2002** Dzida G, Golon-Siekierska P, Puźniak A, Sobstyl J, Biłan A, Mosiewicz J, Hanzlik J. G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism is associated with arterial hypertension in Polish patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2002;8(8):CR597-602.
- Dziemidok 2012** Dziemidok P, Szcześniak G, Kostrzewa-Zabłocka E, Paprzycki P, Korzon-Burakowska A. Is the advancement of diabetic angiopathy evaluated as ankle-brachial index directly associated with current glycaemic control? *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(3):563-6.
- Einarson 2018** Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health.* 2018;21(7):881-890. d
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 114 May 2012. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- ESC/EASD 2019** Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
- FDA 2008** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Fendler 2012** Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, Jarosz-Chobot P, Techmanska I, Bautembach-Minkowska J, Mysliwiec M, Zmysłowska A, Pietrzak I, Malecki MT, Młynarski W. Prevalence of monogenic diabetes

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012 ;55(10):2631-2635.
- Fojt 2021** Fojt A, Kowalik R, Gierlotka M, Gašior M, Smeding C, Opolski G. Three-year mortality after acute myocardial infarction in patients with different diabetic status. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(11):16095.
- Gać 2009** Gać P, Poreba R, Zawadzki M, Roemer R, Pawlas K, Andrzejak R, Szuba A. Echocardiographic assessment of myocardial function in patients with type 2 diabetes. *Endokrynol Pol*. 2009;60(4):277-86.
- G-BA 2016** Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Erneute Nutzenbewertung: Diabetes mellitus Typ 2). Beschlussfassung: 01.09.2016. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/220/#beschluesse>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Gorska-Ciebiada 2014** Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, Loba J. Mild cognitive impairment and depressive symptoms in elderly patients with diabetes: prevalence, risk factors, and comorbidity. *J Diabetes Res*. 2014;2014:179648.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion 17 December 2014. Dostępne on-line pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/jardiance_en_ct13754_val.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments JARDIANCE. 19 octobre 2016. Dostępne on-line pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15171_JARDIANCE_PIC_REEV_Avis3_CT15171.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- HAS 2019** HAS. JARDIANCE (empagliflozine), antidiabétique oral. DIABETOLOGIE - Mise au point. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 17 mai 2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906422/fr/jardiance-empagliflozine-antidiabetique-oral
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- HAS 2020** HAS. JARDIANCE (empagliflozine). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 16 déc. 2020. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218344/fr/jardiance-empagliflozine
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- HAS 2024** HAS. JARDIANCE (empagliflozine) - Diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 24 mai 2024. . Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3518844/fr/jardiance-empagliflozine-diabete-de-type-2-chez-les-enfants-ages-de-10-ans-et-plus
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hirshberg 2013** Hirshberg B, Katz A. Cardiovascular Outcome Studies With Novel Antidiabetes Agents: Scientific and Operational Considerations. *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 2): S253–S258.
- Hupfeld 2016** Hupfeld CJ, Olefsky JM. Chapter 40 – Type 2 Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, and Natural History. W: Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: Adult and Pediatric* (Seventh Edition) 2016: 691–714.e6
- ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.

- ICD-11 2024** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2024-01). Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IDF 2013** IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. The Book. 2013. Dostępne on-line pod adresem: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IDF 2014** IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. Poster Update 2014.
Dostępne on-line pod adresem: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IDF 2015** IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition. 2015.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IDF 2017** IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition. 2017.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IDF 2019** IDF Diabetes Atlas. Ninth Edition. 2019.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IDF 2021** IDF Diabetes Atlas. Tenth Edition. 2021.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.diabetesatlas.org/>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IQWiG 2014** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IQWiG 2014a** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- IQWiG 2016** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [A16-12].
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a16-12-empagliflozin-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7311.html>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Janeczko 2007** Janeczko D. Epidemiologia chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę. Kardiologia na co Dzień 2007; 2(1): 12-16.
- Kinalska 2004** Kinalska I, Niewada M, Głogowski C, Krzyżanowska A, Gierczyński J, łątek M, Kamiński B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce. Diabetologia praktyczna 2004; 5(1): 1-8.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Kotwas 2021** Kotwas A, Karakiewicz B, Zabielska P, Wieder-Huszla S, Jurczak A. Epidemiological factors for type 2 diabetes mellitus: evidence from the Global Burden of Disease. Arch Public Health. 2021;79(1):110.
- Kozek 2015** Kozek E. 27.2. Epidemiologia cukrzycy typu 2 u dorosłych. W: Szczeklik A, Tandra M. Kardiologia, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- Kudaj-Kurowska 2014** Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, Przech E, Cupryk K. The metabolic control in type 2 diabetic patients according to Polish Diabetes Association recommendation. Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 92–99.
- Łagowska-Batyra 2010** Łagowska-Batyra A, Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Strawa-Zakościelna K, Nowakowski A. Comparison of the course of type 2 diabetes in village and town inhabitants in the Lublin region. Ann. UMCS Sect. DDD 2010;23(3): 69-77.
- Młynarczyk 2015** Młynarczyk I, Bauer A, Trzeciak P, Szafranek A, Tarabura-Łysko E, Polański L, Kalarus Z, Gąsior M. P19. Porównanie częstości występowania wybranych czynników ryzyka u mężczyzn i kobiet z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i z uniesieniem odcinka ST (STEMI). VIII Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kardiologia Prewencyjna. 20-21 listopada, Kraków 2015.
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nauck 2014** Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1335-80.
- Nazimek-Siewniak 2002** Nazimek-Siewniak B, Moczulski D, Grzeszczak W. Risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: results of longitudinal study design. J Diabetes Complications. 2002;16(4):271-6.
- NCPE 2014** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/empagliflozin-jardiance/> Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- NFZ 2019** NFZ o zdrowiu. cukrzyca. Data publikacji: 2019-11-13. Dostępne on-line pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca> Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- NFZ 2022** NFZ. Analizy problemów zdrowotnych. Udział poszczególnych typów cukrzycy. Dostępne on-line pod adresem: https://analizy.mz.gov.pl/app/cukrzyca_pl Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- NFZ 2024** NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dane na dzień: 4 czerwca 2024. Dostępne on-line pod adresem: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3466,nfz-o-zdrowiu-cukrzyca> Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (TA336). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/resources/empagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2diabetes-82602550735045> Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). Published: 2 December 2015. Last updated July 2016.
- NICE 2016a** National Institute for Health and Care Excellence. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes. Technology appraisal guidance Published: 25 May 2016.
- NICE 2022** NICE. Empagliflozin for reducing the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes [ID1037]. In development [GID-TA10177]. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10177>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- NICE 2022** NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 02 December 2015. Last updated: 31 March 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG28>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Niedziela 2020** Niedziela JT, Hiczkiewicz J, Kleinrok A, Pączek P, Leszek P, Lelonek M, Rozentryt P, Parma Z, Witkowski A, Bartuś S, Zdrojewski T, Buszman P, Kaźmierczak J, Strojek K, Gąsior M. Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. *Kardiologia Polska*. 2020;78(3):243-246.
- PBAC 2014** Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral tablet, 10mg, 25mg Jardiance®.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/empagliflozin-psd-07-2014.pdf>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- PBAC 2015a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dostępne on-line pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-1-psd-november-2015.pdf>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- PBAC 2017** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/empagliflozin-and-linagliptin-psd-november-2017.pdf>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- PHARMAC 2021** PHARMAC. Decision to fund two new medicines for type 2 diabetes - Amended with Q&A. 29 January 2021. Dostępne on-line pod adresem: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-two-new-medicines-for-type-2-diabetes?keyword=empagliflozin&type=all&page=1>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Polakowska 2011** Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(5):156-63.
- Poloński 2007** Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieśliński A, Dubiel JS, Gil RJ, Rużyłło W, Trusz-Gluza M, Zembala M, Opolski G. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiologia Polska*. 2007;65(8):861-72; discussion 873-4.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- PTD 2024** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Dostępne on-line pod adresem: <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywni-czlonkowie-2024>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Puzianowska-Kuznicka 2021** Puzianowska-Kuźnicka M, Januszkiewicz-Caulier J, Kuryłowicz A, Mossakowska M, Zdrojewski T, Szybalska A, Skalska A, Chudek J, Franek E. Prevalence and socioeconomic predictors of diagnosed and undiagnosed diabetes in oldest-old and younger Caucasian seniors: results from the PolSenior study. *Endokrynol Pol.* 2021;72(3):249-255.
- PZH 2019** Podsumowanie Projektu ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY i KOSZTY NFZ ORAZ PACJENTÓW – A.D. 2017. Ekspertyza przygotowana przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Komisje ds. oceny epidemiologii cukrzycy w Polsce oraz ds. oceny kosztów cukrzycy i ich uwarunkowań w Polsce Komitetu Zdrowia Publicznego PAN oraz firmę PEX PharmaSequence. Warszawa, wrzesień 2019 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84cowy.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Radziszewski 2006** Radziszewski AS, Ostrega-Dudek B, Suseł A, Kopeć P, Radziszewski AB. Organ complications in patients with diabetes mellitus type 2 diagnosed during hospitalization due to other diseases in the year 2004. *Przegl Lek.* 2006;63 Suppl 7:56-8.
- REG-DIAB 2008** Raport z rejestru REG-DIAB. Ocena wybranych aspektów leczenia chorych na cukrzycę typu 2 w warunkach codziennej praktyki lekarskiej w Polsce. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.sanofi.pl/l/pl/pl/download.jsp?file=8FF985E4-44F8-432E-9018-3777F15AFC04.pdf>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Rutkowski 2014** Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, Gaciong Z, Solnica B, Jasiel-Wojculewicz H, Wyrzykowski B, Pencina MJ, Zdrojewski T. Short Report: Epidemiology. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland—the NATPOL 2011 Study. *Diabet. Med.* 2014; 31: 1568–1571.
- Rutkowski 2020** Rutkowski M, Wojciechowska A, Śmigielski W, Drygas W, Piwońska A, Pająk A, Tykarski A, Kozakiewicz K, Waśniewska MK, Zdrojewski T. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland in 2005-2014: results of the WOBASZ surveys. *Diabet Med.* 2020;37(9):1528-1535.
- Sieradzki 2006** J Sieradzki, W Grzeszczak, W Karnafel Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia* 2006
- Sieradzki 2008** J Sieradzki, T Koblik, M Nazar Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *Diabetologia Praktyczna*, 2008 .
- Sieradzki 2023** Sieradzki J. Cukrzyca. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna* 2023.
- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Empagliflozin (Jardiance®). Dostępne on-line pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/993_14_empagliflozin_Jardiance/empagliflozin_Jardiance
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Stengel 2019** Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Ayav C, Fouque D, Laville M, Frimat L, Pascal C, Herpe YE, Morel P, Deleuze JF, Schanstra JP, Lange C, Legrand K, Speyer E, Liabeuf S, Robinson BM, Massy ZA. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Feb 1;34(2):277-286. doi: 10.1093/ndt/gfy058. PMID: 29635335.

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Tandera 2015** Tandera M, Gaszewska-Żurek E. 27.5. Szczególne cechy kliniczne i odrębności leczenia chorób serca u chorych na cukrzycę. W: Szczekliki A, Tandera M. Kardiologia, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- Tobin 2012** Tobin GS, Cavaghan MK, Hoogwerf BJ, McGill JB. Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: clinical studies and practical approaches to therapy. *Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1147-57.
- Topór-Mądry 2019** Topór-Mądry R, Wojtyniak B, Strojek K, Rutkowski D, Bogusławski S, Ignaszewska-Wyrzykowska A, Jarosz-Chobot P, Czech M, Kozierkiewicz A, Chlebus K, Jędrzejczyk T, Mysliwiec M, Polanska J, Wysocki MJ, Zdrojewski T. Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases. *Diabet Med.* 2019 Oct;36(10):1209-1216.
- Unnikrishnan 2013** Unnikrishnan AG, Bhattacharyya A, Baruah MP, Sinha B, Dharmalingam M, Rao PV. Importance of achieving the composite endpoints in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):835-43.
- Walicka 2015** Walicka M, Chlebus M, Brzozowska M, Śliwczyński A, Jędrzejczyk T, Kania L, Puzianowska-Kuźnicka M, Franek E. Prevalence of diabetes in Poland in the years 2010–2014. *Clin Diabet* 2015; 4(6): 232–237.
- WHO 2014** World Health Organization. Global Status Report on noncommunicable diseases. 2014. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2016 r.
- WHO 2015** World Health Organization. Diabetes. Fact sheet N 312. Updated January 2015. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- WHO 2019** Dostępne on-line pod adresem: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- WHO 2020** WHO. HEARTS D: diagnosis and management of type 2 diabetes. 22 April 2020. Technical document. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Wierucki 2022** Wierucki Ł, Wojciechowska A, Więckiel-Lisowska K, Korzon-Burakowska A, Bandosz P, Zdrojewski T, Puzianowska-Kuźnicka M. ROZDZIAŁ 17: Cukrzyca i stan przedcukrzycowy oraz powikłania cukrzycy. W: POLSENIOR 2. Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem. Red. Nauk.: Błędowski P, Grodzicki T, Mossakowska M, Zdrojewski T. Dostępne on-line pod adresem: https://polsenior2.gumed.edu.pl/attachment/attachment/82370/Polsenior_2.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- Witek 2012** Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Diabet. Klin.* 2012; 1, 1: 3–11.
- ZN 2021** GVS advice SGLT-2 inhibitors. 22-06-2021. Dostępne on-line pod adresem: <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/06/22/gvs-advice-sgl-2-inhibitors>
Data ostatniego dostępu: 31.07.2024 r.
- ZUS 2022** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 20.06.2022

Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Jardiance® (empagliflozyna)

u pacjentów z cukrzycą typu 2
leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$
i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym