

**Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozyna)  
w leczeniu niewystarczająco  
kontrolowanej cukrzycy typu 2**

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024



#### Autorzy

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

#### Dane kontaktowe

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

#### Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

#### Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Ul. Postępu 14,  
02-676 Warszawa  
tel. +48 22 2457300  
fax. +48 22 4853007  
*www.astrazeneca.pl*

## Spis treści

Słowa kluczowe.....	4
Skróty i akronimy .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>15</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>19</b>
2.1 Patogeneza i czynniki ryzyka .....	19
2.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	20
2.2.1 Obciążenie chorobą.....	26
2.3 Klasyfikacja.....	30
2.4 Objawy .....	31
2.5 Historia naturalna .....	33
2.6 Rokowanie .....	35
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka .....	36
2.8 Leczenie .....	37
2.9 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2.....	39
2.9.1 Wytyczne PTD 2024.....	39
2.9.2 Wytyczne ADA 2024.....	45
2.9.3 Algorytm leczenia wg AACE 2023.....	49
2.9.4 Wytyczne ESC 2023 .....	52
2.9.5 Wytyczne ADA i EASD 2023 .....	53
2.9.6 Wytyczne NICE 2022 .....	57
2.9.7 Wytyczne CDA 2020.....	59
2.9.8 Algorytm leczenia wg ADS 2024 .....	64
2.9.9 Wytyczne australijskie .....	66
2.9.10 Podsumowanie.....	68
2.10 Definicja populacji docelowej (P) .....	69
2.10.1 Liczebność populacji docelowej.....	70
2.10.2 Podsumowanie oszacowań.....	77
<b>3 Oceniana interwencja (I) - dapagliflozyna .....</b>	<b>80</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	80
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	82

3.1.2	Przeciwwskazania .....	83
3.1.3	Przedawkowanie .....	83
3.1.4	Działania niepożądane .....	83
3.2	Status refundacyjny w Polsce .....	90
3.2.1	Warunki refundacji .....	91
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....	92
3.2.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	95
3.2.4	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	103
3.2.5	Refundowane technologie medyczne .....	138
4	Interwencje alternatywne - komparatory (C) .....	141
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	141
5	Efekty zdrowotne (O).....	145
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	146
6	Problem decyzyjny wg PICO - podsumowanie.....	147
	Aneks 1 Preparaty refundowane w cukrzycy .....	155
	Spis tabel .....	172
	Spis rysunków.....	174
	Piśmiennictwo .....	175

## Słowa kluczowe

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

## Skróty i akronimy

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CADTH	Canadian Expert Drug Advisory Committee
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i> )
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i> )
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FPG	glukoza na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MET	metformina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i> )

OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe/ hipoglikemizujące (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i> )
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PPAR- $\gamma$	aktywowany przez proliferatory peroksyosomów receptor gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i> )
PPG	glukoza po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i> )
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SU	pochodne sulfonilomocznika
TZD	tiazolidynodion
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) 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: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA<sub>1c</sub> od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W Polsce według danych z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 roku było blisko 2,7 mln dorosłych chorych z cukrzycą leczonych farmakologicznie, z czego blisko 90% stanowili chorzy z cukrzycą typu 2.<sup>9</sup> Dodatkowo, obserwuje się stałą tendencję wzrostową - wzrost o 31% od 2013 r. (2,02 mln chorych w 2013 r.). Świadczenia finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2018 r. z powodu cukrzycy zostały udzielone 1,77 mln dorosłych pacjentów. Łączna wartość refundacji leków stosowanych w leczeniu cukrzycy oraz pasków do oznaczania glukozy we krwi wyniosła w 2018 r. 1,44 mld PLN, czyli około 18% budżetu na refundacje apteczną leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w 2018 r.<sup>9</sup> Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami w 2021 r. w Polsce na cukrzycę chorowało już 3,5 mln osób<sup>15</sup>. Z kolej z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że cukrzycę typu 2 w latach 2018-2021 rozpoznano u 3,6 mln z czego w 2021 roku było 2,0 mln pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E11: cukrzyca insulinoniezależna.<sup>73</sup>

**Cukrzyca jest powszechnym i istotnym problemem zdrowotnym, łącznie z kosztami pośrednimi stanowi duże obciążenie dla płatnika.**

Ocena dapagliflozyny przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej, w efekcie czego dapagliflozyna jest

refundowana we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.<sup>87</sup>

Wnioskowane dla dapagliflozyny rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2024 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC<sup>38</sup> z 2023 r., ADA<sup>36</sup> z 2024 r., ADA i EASD<sup>40,41,42,43,44</sup> z 2023 r. oraz NICE z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są **rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy**. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Jednocześnie utrzymany został warunek wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>1</sup>

Wspomniana rekomendacja jest związana z udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych podczas stosowania inhibitorów SGLT-2 - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej  $HbA_{1c} 7,5\%$ ), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż  $HbA_{1c} 7\%$  ( $\leq 53$  mmol/mol).

W związku z powyższym, wnioskowane jest następujące wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Rozszerzenie jest również podyktowane faktem, że Polska jest od wielu lat jest jedynym krajem UE i EFTA z tak bardzo ograniczonym wskazaniem refundacyjnym - wszystkie pozostałe kraje (za wyjątkiem jeszcze Słowacji) mają refundację już od etapu połączenia z metforminą lub nawet szerzej, tj. zgodnie z CHPL od monoterapii (bez ograniczeń). Szczegółowe dane refundacyjne w krajach UE/EFTA przedstawiono w poniższej tabeli (dane Wnioskodawcy).

Kraj UE/EFTA	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca	Warunki refundacji w skrócie
Austria	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, z HbA1c >7% (nie refundowany w kombinacji z DPP4)	MET+
Belgia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Bulgaria	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Chorwacja	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Cypr	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Czechy	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Dania	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Estonia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, ograniczenie BMI do wartości >30	MET+
Finlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Francja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Grecja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą tylko w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji pochodnych sulfonilomocznika lub jeśli u pacjenta występuje ryzyko hipoglikemii lub jej powikłań	MET+
Hiszpania	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Holandia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika i nie stosują insuliny; z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	MET+
Irlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Islandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Litwa	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Luksemburg	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Liechtenstein	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Lotwa	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL

Kraj UE/EFTA	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca	Warunki refundacji w skrócie
Niemcy	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Norwegia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub innymi terapiami	MET+
Portugalia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika	MET+
Rumunia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Słowacja	Cukrzyca typu 2: w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną i metforminą, z HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0%, z BMI > 28	ZOAD+ (MET+SU+ i inne ograniczenia)
Słowenia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika	MET+
Szwajcaria	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń.	CHPL
Szwecja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub w monoterapii gdy metformina przeciwwskazana	MET+
Węgry	Cukrzyca typu 2: w terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika	MET+
Włochy	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Polska	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA <sub>1c</sub> ≥ 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;	ZOAD+ (MET+SU+ i inne ograniczenia)

Legenda: kolor niebieski: CHPL - refundowany bez ograniczeń w MET+; tymw monoterapii przed metforminą; kolor jasnoniebieski: MET+ - refundowany od metforminy + z niewielkimi ograniczeniami; kolor jasnopomarańczowy: terapia trójlekowa lub z insuliną lub p/wskazana do metforminy; kolor pomarańczowy: terapia trójlekowa lub z insuliną + liczne dodatkowe ograniczenia.

Według ChPL i wytycznych klinicznych PTD flozyny mogą być stosowane w monoterapii, tj. nawet przed włączeniem metforminy i niezależnie od poziomu HbA<sub>1c</sub>, podczas gdy w Polsce refundowane są tylko w terapii trójlekowej lub jako dodanie do insuliny przy z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% - patrz tabela poniżej. Pomimo **najwęższej refundacji w Polsce** wnioskowane wskazanie stanowi **kompromis** - wersję pośrednią pomiędzy pełnym wskazaniem refundacyjnym czy rekomendacjami klinicznymi PTD a obecnym wskazaniem refundacyjnym.

Wskazanie	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca
Pierwsze refundacyjne	cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq$ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
Refundacyjne rozszerzone	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
Pośrednie wnioskowane i pozytywnie ocenione przez AOTMIT - nierefundowane	cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, 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 $\geq$ 55 lat dla mężczyzn, $\geq$ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość
Wg wytycznych PTD	już w monoterapii z bardzo wysokim ryzykiem CV niezależnie od wartości HbA <sub>1c</sub>
Wg ChPL	u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii (gdą stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji) oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2

Obecny wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny opiera się na wynikach z opublikowanego i wciąż aktualnego badania randomizowanego DECLARE-TIMI-58 odnoszącym się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ocenianej w ramach twardych punktów końcowych w populacji chorych najbardziej odpowiadających praktyce klinicznej (w porównaniu do innych badań oceniających stosowanie konkretnych inhibitorów SGLT-2). Tym samym badanie dla dapagliflozyny daje najlepsze podstawy do uogólniania wyników z próby klinicznej na warunki praktyki klinicznej.

Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją badania DECLARE-TIMI 58 (chorzy z cukrzycą typu 2 z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub obecnością wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>105</sup>) i jest zgodne ze standardami praktyki klinicznej wskazywanymi w wytycznych.

W badaniu DECLARE-TIMI-58 porównywano stosowanie DAPA i placebo w dodaniu do leczenia hipoglikemizującego (do standardowej terapii) u chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wysokim ryzykiem CV (chorzy w wieku  $\geq$  55 lat z  $\geq$  1 tradycyjnym ryzykiem).

Zgodnie z wynikami badania DECLARE-TIMI 58 stosowanie dapagliflozyny przyniesie choremu korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja ryzyka o 17%), częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz częstości występowania złożonych „nerkowych” punktów końcowych.

Korzyści obserwowane w DECLARE-TIMI 58 w ramach twardych punktów końcowych spowodują zmniejszenie kosztów leczenia, w tym bezpośrednich kosztów związanych z opieką szpitalną i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami,

przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy).

Rozszerzenie wskazań dla dapagliflozyny i włączenie nowoczesnego leczenia wcześniej w schemacie terapii cukrzycy, a co za tym idzie zmniejszenie częstości powikłań i kosztów ich leczenia szpitalnego, wpisuje się w projekt Ministerstwa Zdrowia „Odwróconej Piramidy Świadczeń” realizowany od stycznia 2024 r. Celem projektu jest przeniesienia ciężaru realizacji świadczeń z lecznictwa szpitalnego do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz podstawowej opieki zdrowotnej.<sup>2</sup>

W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ponad trzykrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.), dapagliflozyna powoduje 27% redukcję częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym jak i ekonomicznym.

**Inhibitory SGLT-2 zalecane są na wszystkich etapach leczenia cukrzycy** (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną) praktycznie we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych. W szczególności podkreślany jest ich korzystny i udowodniony wpływ w zakresie redukcji występowania chorób sercowo-naczyniowych, z tego powodu są preferowaną opcją terapeutyczną m.in. u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca czy miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową.

Korzyści kliniczne ze stosowania dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu zostały zweryfikowane przez AOTMiT w 2023 r. (Zlecenie nr 105/2023).

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej, [REDAKTOWANE]

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg, tj. 30 DDD w opakowaniu) wynosi [REDAKTOWANE]. Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej) będzie wynosi [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] W ramach instrumentu podziału ryzyka (RSS) [REDAKTOWANE].

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2, obecną praktykę kliniczną i status finansowania w Polsce ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy oceny technologii medycznej - określony w ramach analizy schemat **PICO** (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),</li> <li>• zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt;60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny,</li> <li>• hospitalizacje z powodu niewydolności serca,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• udar niedokrwienny,</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq 40\%</math> zmniejszenie EGFR do <math>&lt;60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),</li> <li>• poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),</li> <li>• rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP);</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• najważniejsze zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością <math>\geq 2\%</math> w którymkolwiek ramieniu badania</li> </ul>
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga<sup>®</sup>, AstraZeneca) 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:

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

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA<sub>1c</sub> od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2024 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC<sup>38</sup> z 2023 r., ADA<sup>36</sup> z 2024 r., ADA i EASD<sup>40,41,42,43</sup> z 2023 r. oraz NICE z 2022<sup>44</sup> r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA<sub>1c</sub> 7% ( $\leq 53$  mmol/mol).

Rozszerzenie jest również podyktowane faktem, że Polska jest od wielu lat jest jedynym krajem UE i EFTA z tak bardzo ograniczonym wskazaniem refundacyjnym - wszystkie pozostałe kraje (za wyjątkiem jeszcze Słowacji) mają refundację już od etapu połączenia z metforminą lub nawet szerzej, tj. zgodnie z CHPL od monoterapii (bez ograniczeń). Szczegółowe dane refundacyjne w krajach UE/EFTA przedstawiono w poniższej tabeli (dane Wnioskodawcy).

Tab. 2. Refundacja dapagliflozyny w cukrzycy w krajach UE/EFTA (dane Wnioskodawcy).

Kraj UE/EFTA	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca	Warunki refundacji w skrócie
Austria	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, z HbA1c >7% (nie refundowany w kombinacji z DPP4)	MET+
Belgia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Bulgaria	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Chorwacja	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Cypr	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Czechy	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Dania	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Estonia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, ograniczenie BMI do wartości >30	MET+
Finlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Francja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Grecja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą tylko w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji pochodnych sulfonilomocznika lub jeśli u pacjenta występuje ryzyko hipoglikemii lub jej powikłań	MET+
Hiszpania	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Holandia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika i nie stosują insuliny; z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	MET+
Irlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Izlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Litwa	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Luksemburg	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Liechtenstein	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Łotwa	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Niemcy	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Norwegia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub innymi terapiami	MET+
Portugalia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika	MET+
Rumunia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Słowacja	Cukrzyca typu 2: w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną i metforminą, z HbA1c $\geq$ 7,0%, z BMI >28	2OAD+ (MET+SU+ i inne ograniczenia)
Słowenia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika	MET+
Szwajcaria	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń.	CHPL
Szwecja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub w monoterapii gdy metformina przeciwwskazana	MET+
Węgry	Cukrzyca typu 2: w terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika	MET+

Kraj UE/EFTA	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca	Warunki refundacji w skrócie
Włochy	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Polska	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA <sub>1c</sub> ≥ 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;	ZOAD+ (MET+SU+ i inne ograniczenia)

Legenda: kolor niebieski: CHPL - refundowany bez ograniczeń w MET+; tymw monoterapii przed metforminą; kolor jasnoniebieski: MET+ - refundowany od metforminy + z niewielkimi ograniczeniami; kolor jasnopomarańczowy: terapia trójlekowa lub z insuliną lub p/wskaznaia do metforminy; kolor pomarańczowy: terapia trójlekowa lub z insuliną + liczne dodatkowe ograniczenia.

Według ChPL i wytycznych klinicznych PTD flozyny mogą być stosowane w monoterapii, tj. nawet przed włączeniem metforminy i niezależnie od poziomu HbA<sub>1c</sub>, podczas gdy w Polsce refundowane są tylko w terapii trójlekowej lub jako dodanie do insuliny przy z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% - patrz tabela poniżej. Pomimo **najwyższej refundacji w Polsce** wnioskowane wskazanie stanowi **kompromis** - wersję pośrednią pomiędzy pełnym wskazaniem refundacyjnym czy rekomendacjami klinicznymi PTD a obecnym wskazaniem refundacyjnym.

Tab. 3. Zakres refundacji flozyn w cukrzycy.

Wskazanie	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca
Pierwsze refundacyjne	cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA <sub>1c</sub> ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
Refundacyjne rozszerzone	cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA <sub>1c</sub> ≥ 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
Pośrednie wnioskowane i pozytywnie ocenione przez AOTMiT - nier refundowane	cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA <sub>1c</sub> ≥ 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
Wg wytycznych PTD	już w monoterapii z bardzo wysokim ryzykiem CV niezależnie od wartości HbA <sub>1c</sub>
Wg ChPL	u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii (gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji) oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2

Korzyści kliniczne ze stosowania dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu zostały zweryfikowane przez AOTMiT w 2023 r. (Zlecenie nr 105/2023).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),

- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).<sup>3</sup>

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

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

## 2 Problem zdrowotny

**Cukrzyca** (ang. *diabetes mellitus*) to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization, WHO*).<sup>4,5</sup>

**Cukrzyca typu 2** (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM*; dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM*) jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia.<sup>4</sup>

### 2.1 Patogeneza i czynniki ryzyka

Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczą zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny. W wątrobie insulinoooporność przejawia się jako nadprodukcja glukozy w fazie bazalnej pomimo hiperinsulinemii na czczo oraz zaburzenie supresji wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na insulinę po posiłku. W tkance mięśniowej insulinoooporność objawia się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany i powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej. Chociaż insulinoooporność jest uwarunkowana genetycznie, epidemiczny wzrost przypadków cukrzycy obserwowany w krajach, w których dochodzi do niekorzystnych zmian stylu życia, wiąże się z narastaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej. Zarówno otyłość, jak i zmniejszona aktywność fizyczna są stanami odpowiadającymi za insulinoooporność, które - jeśli nałożą się na uwarunkowaną genetycznie oporność na działanie insuliny - powodują znaczne obciążenie komórek beta trzustki, zmuszonych zwiększać produkcję insuliny tak, aby przezwyciężyć oporność na działanie tego hormonu. Dopóki komórki beta zwiększają produkcję insuliny na tyle, aby przezwyciężyć insulinoooporność, tolerancja glukozy jest prawidłowa. Jednak wraz z upływem czasu wydolność komórek beta zmniejsza się i następuje wzrost wartości początkowo glikemii poposiłkowej, a następnie glikemii na czczo, co prowadzi do rozwoju jawnej cukrzycy. Hiperglikemia i złe wyrównanie metaboliczne mogą dalej obniżać wrażliwość na działanie insuliny, ale głównie to niewydolność komórek beta odpowiada za tempo rozwoju choroby.<sup>6</sup>

Wśród głównych czynników wzrostu zachorowalności na cukrzycę typu 2 wymienia się:

- starzenie się społeczeństwa (wiek > 45 lat),
- nadwagę (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>),
- otyłość brzuszną (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>),
- brak aktywności fizycznej,
- dietę wysokokaloryczną,
- pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy),

- obciążający wywiad rodzinny,
- palenie papierosów,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- urodzenie dziecka o masie > 4 kg,
- cukrzycę ciężarnych w wywiadzie,
- nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mmHg),
- dyslipidemię (niskie stężenie HDL < 40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów > 250 mg/dl),
- nieprawidłową glikemię na czczo (100-125 mg/dl, 5,6-6,9 mmol/l),
- upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140-199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8-11,0 mmol/l),
- stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne,  $\beta$ -adrenolityki).<sup>7</sup>

## 2.2 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Najnowsze dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej pokazują, że liczba chorych na cukrzycę w wieku 20-79 lat wzrosła z 151 mln (4,6% światowej populacji) w 2000 roku do 537 mln (10,5% światowej populacji) w 2021 r. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych może sięgnąć 643 milionów, a w 2045 r. nawet 783 milionów (odpowiednio 11,3% i 12,2% światowej populacji).<sup>8</sup> Na świecie na cukrzycę choruje o 17,7 mln więcej mężczyzn niż kobiet. Według rokowań IDF do roku 2045 liczba ta zwiększy się do 783 milionów. Analizując dane dotyczące Europy, w roku 2021 na cukrzycę chorowało 61,4 mln osób (9,2% populacji europejskiej), a według szacunkowych doniesień do roku 2045 liczba ta wzrośnie o ok. 8 mln.<sup>8</sup>

Liczbę zgonów z powodu cukrzycy oszacowano na 6,7 miliona (chorzy w wieku 20-79 lat), a całkowite wydatki zdrowotne w związku z cukrzycą na 966 miliardy USD (założono, że wydatki te są średnio 2 razy wyższe od liczebności chorych z cukrzycą).<sup>8</sup>

### Epidemiologia

Zaobserwowano, że nowe przypadki cukrzycy znacznie częściej pojawiają się w krajach o niskich i średnich dochodach niż w krajach o wysokich dochodach na osobę. Według *NCD Risk Factor Collaboration*, regionem o najwyższym odsetku osób chorych na cukrzycę, zgodnie z danymi na rok 2016, była Oceania. Odsetek cukrzyków wynosił tam 13% dla każdej płci. Z kolei regionem o najniższym odsetku osób chorych na cukrzycę była Afryka Subsaharyjska, gdzie odsetek ten, zarówno dla kobiet jak i mężczyzn, był równy 5%. W regionie Europy Środkowej i Wschodniej odsetek dorosłych z cukrzycą wynosił dla mężczyzn 8,7% (95%CI: 5,3%-13%) oraz 9,7% (95% CI: 6%-14,6%) dla kobiet. W przypadku kobiet był to trzeci region, za Oceanią oraz Azją Środkową, Afryką Północną i Bliskim Wschodem, o najwyższym odsetku dorosłych kobiet z cukrzycą. W przypadku mężczyzn, Europa Środkowa i Wschodnia jest czwartym z dziewięciu analizowanych regionów o najniższym odsetku chorych mężczyzn. Według danych NCD-RisC z 44 krajów europejskich na rok 2014, krajem o najniższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Szwajcaria z odsetkiem dorosłych chorych z cukrzycą na poziomie 6,9% (95% CI: 3,8%-11,3%) dla

mężczyzn oraz 4,4% (95% CI: 2,3%-6,9%) dla kobiet. Krajem o najwyższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Gruzja, gdzie chorowało 15% mężczyzn (95% CI: 8,4%-23,2%) oraz 15% kobiet (95% CI: 8,8%-22,6%). Polska była wśród 44. krajów europejskich na 13. miejscu pod względem największego odsetka dorosłych osób z cukrzycą wśród mężczyzn oraz na 15. miejscu pod względem największego odsetka osób z cukrzycą wśród kobiet.<sup>9</sup>

Ok. 9 proc. Polaków choruje na cukrzycę typu 2, a drugie tyle choruje na stany metaboliczne poprzedzające wystąpienie tej choroby: insulinooporność, hiperinsulinemię, otyłość, zespół metaboliczny.<sup>10</sup>

Według danych NFZ na 2018<sup>9</sup> rok w Polsce było 2,9 mln zdiagnozowanych chorych na cukrzycę, z czego 1,3 mln stanowili mężczyźni, a 1,6 mln kobiety. Powyższa dysproporcja wynika prawdopodobnie z większego udziału kobiet w całkowitej populacji, dłuższej oczekiwanej długości życia u kobiet (odsetek chorych na cukrzycę znacząco wzrasta z wiekiem) oraz z mniej efektywnego wykrywania cukrzycy u mężczyzn<sup>11</sup>.

Według raportu<sup>11</sup> Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) z 2019 r. chorobowość cukrzycy w Polsce w 2017 r. wyniosła 8,0%, co stanowi 2,5 mln dorosłych chorych z cukrzycą. Wg NIZP-PZH faktyczna liczba chorych była większa, m. in. ze względu na fakt, że niektórzy chorzy nie mają rozpoznanej choroby, co stanowi bardzo poważny problem w zakresie zdrowia publicznego oraz w zakresie finansowym.

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej (badanie Witek 2012<sup>12</sup>). W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Na podstawie rejestru wykazano, że cukrzyca typu 2 występowała u 80,9% chorych z cukrzycą.

Z kolej zgodnie z danymi z bazy SWIAD NFZ prezentowanymi w analizach weryfikacyjnych (AWA dla leku Maysiglu)<sup>13</sup> w okresie 2014 - 2021 było 3 612 142 pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 (ICD-10 E11 (cukrzyca insulinoniezależna cukrzyca typu 2)).

### **Raport NFZ z 2019 r.**

Zgodnie z raportem NFZ na temat cukrzycy z 2019 r.<sup>9</sup>, w Polsce w 2014 roku na cukrzycę chorowało 2,55 mln dorosłych osób (4-letnia chorobowość rejestrowana na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach), a w 2018 r. liczba ta wzrosła do 2,86 mln. Wśród dorosłych dominowały osoby powyżej 55 r.ż.

Jednocześnie w 2018 r. raportowano 2,65 mln dorosłych chorych z cukrzycą leczonych farmakologicznie - wzrost o 31% od 2013 r. (od 2,02 mln chorych w 2013 r.).<sup>9</sup>

Osoby chore stanowiły w 2018 r. 9,1% populacji dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży w 2018 r. chorowało 22,0 tys. osób, co stanowiło 3,2% populacji dzieci i młodzieży.<sup>9</sup> Poniżej zebrano dane przedstawione w raporcie NFZ (na podstawie danych NFZ i GUS) odnośnie występowania cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (w oparciu o dane o udzielonych świadczeniach), w tym standaryzowane względem wieku i płci współczynnik chorobowości.

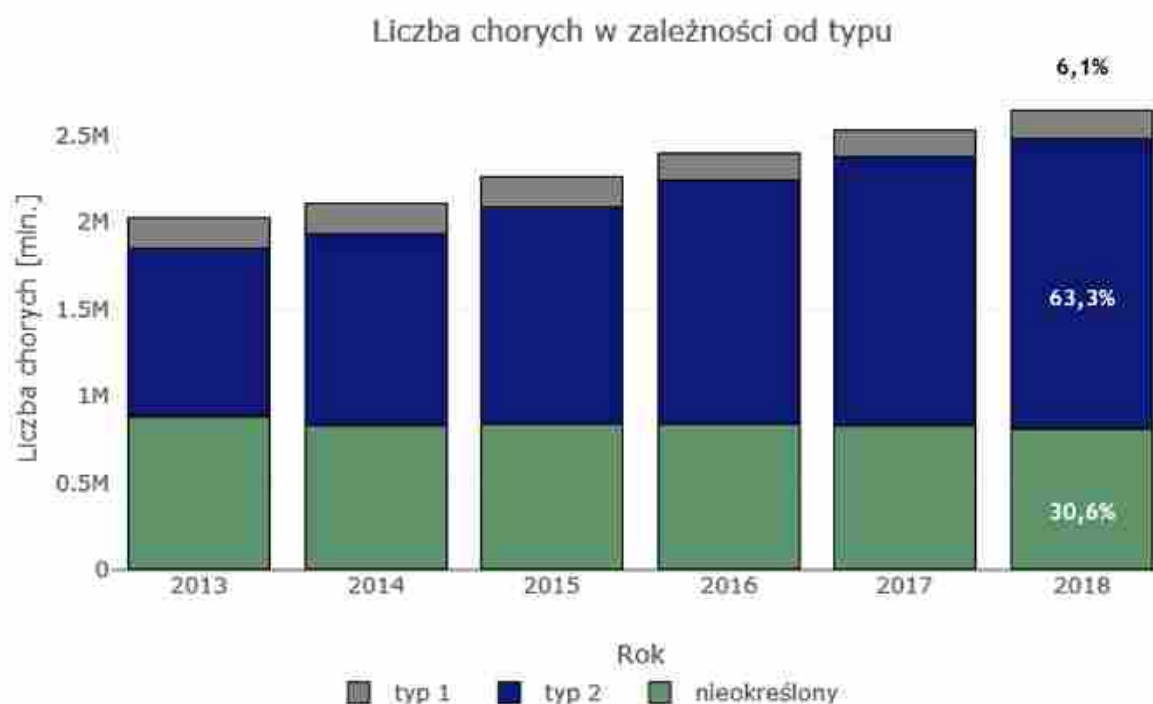
Tab. 4. Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).<sup>9</sup>

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem (K/M)	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem (K/M)	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem (K/M)
2013	2 485 (1 397/ 1 088)	7,9%	78,9 (84,9/ 72,3)	77,6 (84,6/ 71,1)
2014	2 550 (1 423/ 1 127)	8,1%	80,9 (86,3/ 74,9)	78,2 (83,7/ 72,3)
2015	2 613 (1 446/ 1 167)	8,3%	82,9 (87,7/ 77,5)	78,9 (83,8/ 73,5)
2016	2 709 (1 492/ 1 217)	8,6%	85,9 (90,5/ 80,8)	80,5 (85,2/ 75,4)
2017	2 794 (1 532/ 1 262)	8,9%	88,7 (93,0/ 83,9)	81,9 (86,4/ 77,0)
2018	2 864 (1 564/ 1 300)	9,1%	91,0 (95,1/ 86,5)	82,9 (87,3/ 78,1)

K - kobiety, M - mężczyźni.

Na podstawie danych epidemiologicznych z raportu NFZ nie jest możliwe jednoznaczne określenie liczby chorych z cukrzycą typu 2 - 30,6% chorych nie miało zaraportowanego typu cukrzycy - patrz rys. poniżej.

Rys. 1. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (<http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca>).



Źródło: opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

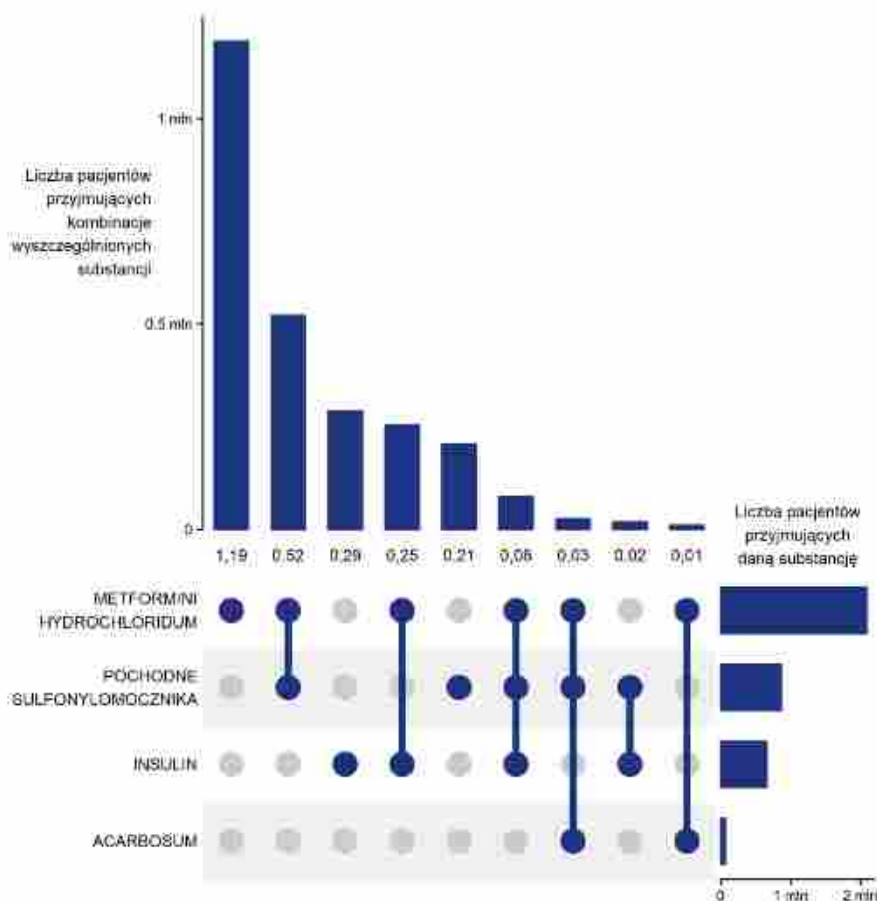


Stąd, odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 oszacowano w oparciu o dane ze wspomnianego raportu, na podstawie zużycia insuliny stosowanych w monoterapii. Z liczby chorych z cukrzycą stosujących leczenie farmakologiczne odjęto chorych leczonych samą insulina (w oparciu o dane z raportu NFZ, patrz wykres poniżej), zakładając, że odpowiadają oni chorym z cukrzycą typu 1 (założenie upraszczające). W efekcie odsetek chorych z cukrzycą typu 2 wyniósł 88,85%.

Przyjmując powyższe założenie liczba chorych z cukrzycą typu 2 w 2018 r. mogła wynosić 2,33 mln chorych leczonych farmakologicznie.

Wartość ta jest zbliżona do oszacowania liczby chorych przez proporcjonalne rozłożenie chorych z nieokreślonym typem cukrzycy (0,81 mln chorych) na chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Tak oszacowana liczebność chorych wynosi 2,42 mln (1,68 mln chorych z rozpoznaną cukrzycą typ 2 oraz 0,74 mln wśród chorych z pierwotnie nieokreślonym typem cukrzycy).

Rys. 2. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.).<sup>9</sup>

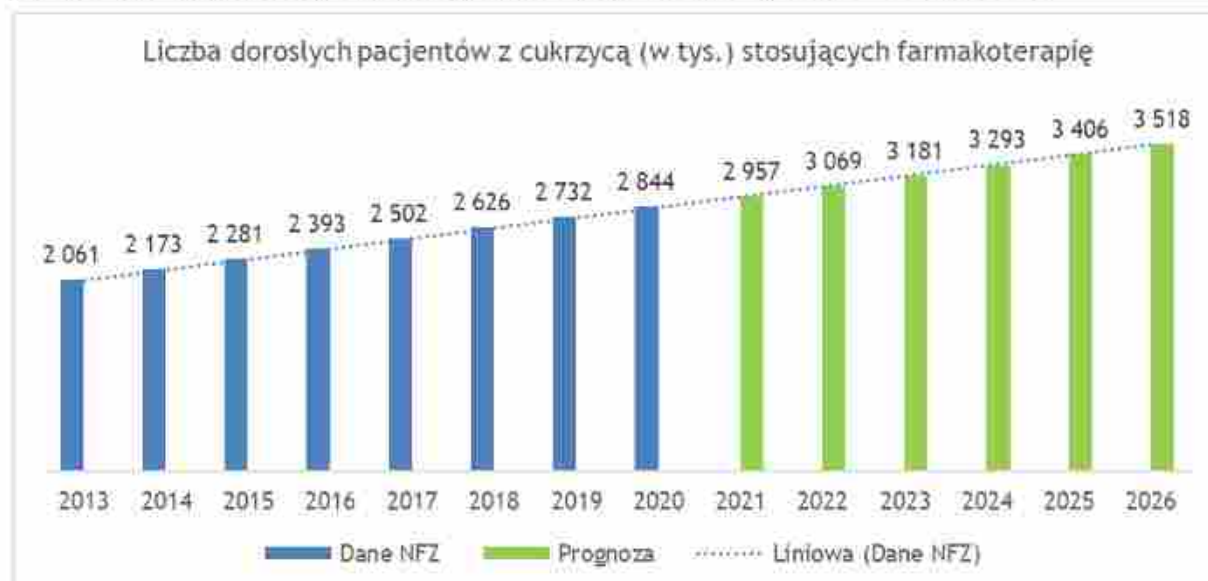


Źródło: wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy.<sup>9</sup>

W oparciu o powyższe dane można oszacować, że chorych z cukrzycą, stosujących farmakoterapię, jest obecnie 3 181 tys., a w kolejnych latach będzie 3 293 tys. (rok 2024) oraz 3 406 tys. (rok 2025), czyli przyjmując, że 88,85% z tego dotyczy cukrzycy typu 2,

chorych z cukrzycą typu 2 (stosujących farmakoterapię), byłoby 2 836 tys. w 2023 r., 2 926 tys. w 2024 r. i 3 026 tys. w 2025 r.

Rys. 3. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2026.<sup>9</sup>



Źródło: wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy.<sup>9</sup>

#### **Dane SWIAD NFZ (AWA Maysiglu)**

Powyższe dane zestawiono z danymi AOTMiT pozyskanymi z bazy SWIAD NFZ na potrzeby AWA Maysiglu.<sup>13</sup>

Zgodnie z prezentowanymi wynikami w AWA<sup>13</sup> z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 (ICD-10 E11 (cukrzyca insulinoniezależna, cukrzyca typu 2) w okresie 2014 - 2021 było 3 612 142 pacjentów. Liczba pacjentów dotyczy pacjentów, którzy przynajmniej jeden raz otrzymali receptę na dowolny lek stosowany w cukrzycy.

W oparciu o prezentowane w AWA<sup>13</sup> dane nie zidentyfikowano wyraźnego trendu wzrostowego. Dlatego w tym wariancie, w kolejnych latach przyjęto założenie, że liczba pacjentów jest stała.

Liczebność chorych z cukrzycą typu 2 rozszerzono o chorych niestosujących farmakoterapii, ale stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne. Zgodnie z badaniem Witek 2012<sup>12</sup> odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych za pomocą diety i wysiłku fizycznego wynosi 1,8%, podczas gdy odsetek chorych stosujących farmakoterapię wynosi 97,6% - patrz tabela poniżej. W związku z powyższym liczbę chorych z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię należało powiększyć o 1,84% (tj.  $[97,6\% + 1,8\%] / 97,6\%$ ).

Tab. 5. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce.<sup>12</sup>

Terapia	Udział*
dieta i wysiłek fizyczny	1,8%
doustne leki przeciwcukrzycowe	42,2%
Insulina	55,4%
% chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe	97,6%

\* kategorie sumują się do 99,4% - pozostałe 0,6% stanowi brak jakiejkolwiek terapii (0,3%) oraz dieta (0,3%).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2023 roku odpowiednia kontrola glikemii występuje u chorych z  $HbA_{1c} \leq 7\%$ . Na podstawie wyników badania Witek 2012<sup>12</sup> oszacowano, że poziom glikemii jest niewystarczająco kontrolowany ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) u 47,9% chorych z cukrzycą typu 2.

W oparciu o przedstawione powyżej dane oszacowano liczbę chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (1,4-1,8 mln) – patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Oszacowanie rocznej liczebności populacji z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (na podstawie ekstrapolowanych danych z raportu NFZ i danych AOTMiT/SWIAD NFZ).<sup>9,13</sup>

Cukrzyca typu 2	Dane z raportu NFZ, ekstrapolowane			Dane AOTMiT/ SWIAD NFZ
	2023 I rok	2024 II rok	2025 I rok	stałe
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 181 100	3 293 300	3 405 500	3 612 142
Chorzy z cukrzycą typu 2, %	88,85%	88,85%	88,85%	
Rozszerzenie populacji o chorych niestosujących farmakoterapii, ale stosujących dietę i ćwiczenia fizyczne	101,84%	101,84%	101,84%	101,84%
Chorzy z niewystarczającą kontrolą glikemii ( $HbA_{1c} > 7\%$ )	47,9%	47,9%	47,9%	47,9%
<b>Liczba chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii</b>	<b>1 378 758</b>	<b>1 427 388</b>	<b>1 476 018</b>	<b>1 762 052</b>

W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7% - patrz tabela poniżej. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej.<sup>9</sup>

Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalność na cukrzycę wśród dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS).<sup>9</sup>

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem (K/M)	Współczynnik zapadalności na 1000 dorosłych - ogółem (K/M)
2013	301,4 (163,0/ 138,4)	9,6 (9,9/ 9,2)
2014	326,0 (176,2/ 149,8)	10,3 (10,7/ 10,0)
2015	331,3 (177,7/ 153,5)	10,5 (10,8/ 10,2)
2016	341,4 (184,2/ 157,2)	10,8 (11,2/ 10,4)
2017	337,0 (181,9/ 155,1)	10,7 (11,0/ 10,3)
2018	342,6 (184,0/ 158,6)	10,9 (11,2/ 10,6)

K - kobiety, M - mężczyźni.

### Dane opublikowane przez Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami w 2021 r. w Polsce na cukrzycę chorowało 3 514 300,57 osób (96,45% na cukrzycę typu 2). Raportowano 155 920,34 nowych zachorowań rocznie (98,40% na cukrzycę typu 2) oraz 10 104,59 zgonów (96,70% na cukrzycę typu 2) – dane dla cukrzycy typu 2 patrz tabela poniżej.<sup>15</sup>

Tab. 8. Cukrzyca typu 2 - epidemiologia w Polsce w 2021 r. – chorobowość, zapadalność, zgony (liczba/współczynnik na 100 000 osób).<sup>15</sup>

Chorobowość	Zapadalność	Zgony
3 389 639,04 / 8 864,48	153 425,58 / 401,23	9 771,56 / 25,55

## 2.2.1 Obciążenie chorobą

Cukrzyca stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny. W Polsce choruje na nią ok. 3 mln osób, a przewiduje się, że do 2030 roku co dziesiąty Polak będzie zmagał się z tą chorobą - wskazał w środę Narodowy Fundusz Zdrowia.<sup>10</sup>

Koszt świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniósł w 2022 roku ok. 2,5 mld zł (1,9 mld w 2018 roku).<sup>10</sup>

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

we krwi zrealizowało w 2018 r. 2,85 mln osób (2,63 mln dorosłych oraz 20,2 tys. dzieci i młodzieży).<sup>9</sup>

Tab. 9. Świadczenia udzielone osobom dorosłym z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) w latach 2013-2018 w Polsce (na podstawie danych NFZ).<sup>9</sup>

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

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia liczba zgonów w 2017 r. w Polsce z powodu cukrzycy wyniosła 6 655 a współczynnik umieralności wyniósł 17,33 zgony na 100 000 osób.<sup>9</sup>

Tab. 10. Umieralność z powodu cukrzycy w Polsce w 2017 r.<sup>9</sup>

Rok	Liczba (zakres)	Współczynnik (zakres) na 100 000 osób
Rozpowszechnienie (chorzy)	3 770 489,45 (3 406 723,48 - 4 175 818,96)	9 820,76 (8 873,28 - 10 876,49)
Zapadalność (nowe przypadki)	155 849,85 (140 408,19 - 173 145,92)	405,93 (365,71 - 450,98)
Umieralność (Zgony)	6 654,61 (6 191,69 - 7 152,32)	17,33 (16,13 - 18,63)

Jak wspomniano wyżej, w latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (badanie Witek 2012<sup>12</sup>). Charakterystyka chorych w badaniu Witek 2012 wykazała, że 47,9% chorych z cukrzycą typu 2 miało niewystarczająco kontrolowaną glikemię ( $HbA_{1c} > 7\%$ ). Większość chorych (tj. 97,6%) z cukrzycą typu 2, zgodnie z badaniem Witek 2012, stosowała farmakoterapię, a odsetek chorych stosujący dietę i ćwiczenia był niewielki (1,8%). W badaniu analizowano również częstość występowania powikłań cukrzycy typu 2, w tym choroby wieńcowej (41,0%), choroby naczyń mózgowych (11,5%), choroby naczyń obwodowych (11,0%) czy nefropatii (10,3%).

Cukrzyca stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny. W Polsce problem ten dotyczy 9% populacji, a koszt świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniósł w 2018 r. 1,9 mld zł (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.)<sup>9</sup>:

- 50% stanowiły koszty leków stosowanych w leczeniu cukrzycy,
- 25% paski do oznaczania glukozy we krwi,
- 21% świadczenia udzielone z powodu cukrzycy inne niż pompy insulinowe,
- 4% pompy insulinowe i system ciągłego monitorowania glikemii.

Dopłata pacjentów wyniosła w 2018 r. 0,45 mld zł i była o 35% wyższa niż w 2013 r.<sup>9</sup>

Wartość refundacji (recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi) wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł w porównaniu do 2013 r.) a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.)<sup>9</sup>

Z terapii z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej skorzystało w 2018 r. 18,9 tys. chorych (wzrost o 60% w porównaniu do 2013 r.). Są to osoby, którym założono pompę, zrefundowano zestawy infuzyjne do pompy lub zbiorniki na insulinę. Koszt terapii pompowej poniesiony przez NFZ wyniósł w 2018 r. 77,9 mln zł i wzrósł o 51% w odniesieniu do 2013 roku. Dopłaty chorych wyniosły w 2018 r. 5,1 mln zł a w 2014 r. wyniosły 1,9 mln zł.<sup>9</sup>

Od 2018 r. dla osób do 26 r.ż. refundowane są urządzenia wykorzystywane w systemie ciągłego monitorowania glikemii. W okresie marzec 2018-kwiecień 2019 zlecenia na refundacje tych urządzeń zrealizowało 3,1 tys. pacjentów. Refundacja urządzeń przez NFZ w tym okresie wyniosła 16 mln zł, a dopłaty pacjentów 7,2 mln zł.<sup>9</sup>

Do późnych powikłań cukrzycy należą m.in. retinopatia cukrzycowa, niewydolność nerek, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu. Osoby z cukrzycą stanowiły 30-40% pacjentów z niewydolnością nerek, chorobą niedokrwienną serca czy udarem mózgu.<sup>9</sup>

Liczba amputacji u dorosłych osób z cukrzycą wzrosła z 7,1 tys. w roku 2014 do 8,7 tys. w 2018 r. (wzrost o 23%). W przeliczeniu na 1000 osób realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy, liczba amputacji pozostawała na zbliżonym poziomie w latach 2014-2018. W roku poprzedzającym dużą amputację 37% pacjentów nie miało udzielonego żadnego świadczenia z powodu cukrzycy (wg rozpoznania głównego), a 77% pacjentów nie korzystało z poradni diabetologicznej.<sup>9</sup>

W 2018 r. świadczenia finansowane przez NFZ z powodu cukrzycy (z rozpoznaniem głównym) zostały udzielone 1,77 mln dorosłych pacjentów – o 57 tys. więcej niż w roku 2013, co stanowi wzrost o 3,3%. Wartość refundacji udzielonych świadczeń wyniosła w 2018 r. 376,4 mln zł (wzrost o 2,2% w porównaniu do 2013 r.). Średni koszt refundacji świadczeń w przeliczeniu na pacjenta wynosił w 2013 r. 475 zł, a w 2018 zł 427 zł - patrz tabela poniżej.<sup>9</sup>

Tab. 11. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy (dorośli) w Polsce (na podstawie danych NFZ).<sup>9</sup>

Rok	Łącznie			Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Lecznictwo szpitalne	
	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt (w mln zł)	Średnia wartość refundacji świadczeń w przeliczeniu na dorosłego pacjenta (w zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt (w mln zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt (w mln zł)
2013	1 717,5	368,3	474,6	754,2	94,9	85,6	238,1
2014	1 762,4	344,1	426,8	787,5	98,1	78,8	210,6
2015	1 769,1	354,0	421,4	823,0	102,5	78,0	215,0
2016	1 790,8	355,5	411,5	849,4	102,7	75,3	217,2
2017	1 784,8	355,8	407,2	861,7	103,7	71,7	215,8
2018	1 774,4	376,4	426,6	864,4	109,8	71,0	230,3

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*). Wskaźnik ten wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako utraconych lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL) z powodu przedwczesnej umieralności w populacji i lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *Disability adjusted Life Years*, YLD) dla osób żyjących z daną jednostką chorobową lub jej skutkami.<sup>14</sup>

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami cukrzyca w 2021 r. w Polsce przyczynił się do utraty 516 343,66 lat życia w zdrowiu (3,32% DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce (3,18% cukrzyca typu 2 i 0,14% cukrzyca typu 1); wzrost DALY rok do roku w latach 1990-2021 wyniósł średnio 1,56%)<sup>15</sup> – dane dla cukrzycy typu 2 patrz tabela poniżej.

Tab. 12. Cukrzyca typu 2 - obciążenie chorobą w Polsce w 2021 r. – DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób).<sup>15</sup>

DALY	YLL	YLD
494 688,44 / 1 293,69	177 343,33 / 463,78	317 345,11 / 829,91

## 2.3 Klasyfikacja

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

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.<sup>5</sup>

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.<sup>16</sup>

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. przedstawia się następująco:

- 1) cukrzyca typu 1 - autoimmunologiczna destrukcja komórek B trzustki, prowadząca zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny;
- 2) cukrzyca typu 2 - postępująca utrata zdolności komórek B trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny z towarzyszącą insulinoopornością;
- 3) inne typy cukrzycy:
  - genetyczne defekty czynności komórek B;
  - genetyczne defekty działania insuliny;
  - choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki;
  - endokrynopatie;
  - wywołane lekami i innymi substancjami chemicznymi;
  - choroby infekcyjne;
  - rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
  - inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- 4) hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w ciąży
  - cukrzyca w ciąży;
  - cukrzyca ciążowa.<sup>35</sup>

W aktualnej klasyfikacji cukrzycy nie wyróżnia się cukrzycy typu LADA (późno ujawniająca się cukrzyca autoimmunologiczna u dorosłych, ang. *latent autoimmune diabetes in adults*), która uważana jest za jedną z postaci klinicznych cukrzycy typu 1.<sup>35</sup>

Zgodnie z klasyfikacją cukrzycy wg raportu WHO podział cukrzycy przedstawia się następująco:<sup>17</sup>

- 1) cukrzyca typu 1 (bez podtypów);
- 2) cukrzyca typu 2 (bez podtypów);
- 3) hybrydowe formy cukrzycy:
  - powoli ewoluująca cukrzyca u dorosłych z udziałem układu odpornościowego;
  - cukrzyca typu 2 podatna na ketozę;
- 4) inne określone typy:
  - cukrzyca monogenowa;



- defekt genetyczny upośledzający działanie komórek B;
  - defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny;
  - choroby trzustki;
  - choroby układu dokrewnego;
  - wywołane lekami;
  - choroby infekcyjne;
  - rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
  - inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- 5) cukrzyca niesklasyfikowana gdzie indziej (kategoria tymczasowa)
- 6) hiperglikemia po raz pierwszy wykryta podczas ciąży
- cukrzyca w ciąży;
  - cukrzyca ciążowa.

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 / ICD-11 wyróżniono następujące typy cukrzycy:<sup>18,19</sup>

- E10 / 5A10 - Cukrzyca typu 1,
- E11 / 5A11 - Cukrzyca typu 2,
- E12 / 5A12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 / 5A13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 / 5A14 - Cukrzyca nieokreślona.

## 2.4 Objawy

Cukrzyca charakteryzuje się wieloma objawami, towarzyszącymi hiperglikemii oraz późnym powikłaniami. Ich nasilenie i dokuczliwość zależą od stopnia zaawansowania procesu chorobowego. Klasyczne objawy kliniczne to:

- wzmożone pragnienie (polidypsja),
- wielomocz (poliuria),
- oddawanie moczu w nocy,
- utrata masy ciała (niewytłumaczona celowym odchudzaniem),
- zmęczenie/osłabienie i senność,
- zwiększona potliwość,
- zwiększony apetyt,
- zaburzenia widzenia i koncentracji,
- upośledzenie gojenia się ran,
- świąd skóry,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne,
- kurcze mięśni.<sup>7,35</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.

---

Tab. 13. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.<sup>20</sup>

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

Znaczna hiperglikemia prowadzi do stanów przedśpiączkowych i kwasicy metabolicznej. Czasami do kwasicy mleczanowej może także dochodzić u chorych leczonych metforminą po spożyciu alkoholu lub przy jej zastosowaniu mimo istniejących przeciwwskazań, tj. niewydolności nerek, czy uszkodzenia wątroby.<sup>7</sup>

Cukrzyca typu 2 w początkowym okresie ma przebieg pozornie bezobjawowy (ponad 50% przypadków) lub łagodny. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach

stopniowo narastającej hiperglikemii. Objawami klinicznymi późnych powikłań cukrzycy są zaburzenia widzenia w przebiegu zaawansowanej retinopatii, niema choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, zawał, miażdżyca, udar, niewydolność nerek, polineuropatia i wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a w końcu zespół stopy cukrzycowej. Ten ostatni występuje dość często, bo u 6-10% chorych na cukrzycę i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce.<sup>7</sup>

Zgodnie z raportem NFZ<sup>8</sup>, wśród 1,77 mln dorosłych pacjentów, którym w 2018 r. udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym cukrzycy (w POZ, POZ i AOS lub AOS, odpowiednio 888,3 tys., 50,7%, 432,5 tys., 24,7%, 431,9 tys., 24,6%), dla 38,5% (683 tys.) sprawozdano również rozpoznanie współistniejące. Najczęstszymi rozpoznaniem współistniejącymi przy rozpoznaniu głównym cukrzycy w 2018 r. były:

- nadciśnienie tętnicze (NT, I10-I14 wg ICD-10)—428,4 tys. pacjentów,
- zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie (E78 wg ICD-10)—167,7 tys. pacjentów,
- choroba niedokrwienna serca (ChNS, I20-I25 wg ICD-10)—70,8 tys. pacjentów,
- otyłość (E66 wg ICD-10)—42,8 tys. pacjentów

i dotyczyły w sumie 510,6 tys. dorosłych pacjentów, czyli ok. 74,7% wszystkich dorosłych pacjentów, którym udzielono świadczenie z powodu cukrzycy i sprawozdano rozpoznanie współistniejące.<sup>9</sup>

## 2.5 Historia naturalna

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek B. W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki B. Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek B. Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek B jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może się długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek B zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinowrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek B jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań. Brytyjskie badanie UKPDS potwierdziło ten postępujący charakter choroby, wymagający modyfikacji leczenia w zależności od zmieniającej się sytuacji patofizjologicznej. Niewyrównanie metaboliczne zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.<sup>5</sup>

### Powikłania cukrzycy

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy:

- ostre - zagrażające życiu zaburzenia metaboliczne wynikające zwykle z opóźnień, błędów lub szczególnych trudności w leczeniu; duże znaczenie w ich powstaniu mają np. ostre infekcje, urazy, stosowanie leków diabetogennych, są to więc stany i choroby wymagające nowych adaptacji metabolicznych,
- przewlekłe - powstające w wyniku długotrwałego, patogenicznego działania hiperglikemii na układ naczyniowy, nerwowy, a także - w mniejszym stopniu - na inne narządy i układy.<sup>21</sup>

Przewlekłe powikłania cukrzycy są głównym wyzwaniem współczesnej diabetologii. Trudności w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy powodują, że nie udaje się w pełni zapobiegać rozwojowi powikłań mikro- (uszkodzenia małych naczyń) i makroangiopatycznych (uszkodzenia dużych naczyń).<sup>5</sup>

Do powikłań mikroangiopatycznych tradycyjnie zalicza się:

- powikłania oczne;
- powikłania nerkowe;
- neuropatię cukrzycową, w tym stopę neuropatyczną<sup>5</sup>.

Nie jest to jednak ścisły podział, ponieważ:

- w tych powikłaniach istotną rolę może odgrywać makroangiopatia (nadciśnienie tętnicze w retinopatii cukrzycowej i nefropatii) i pierwotne zmiany metaboliczne (w neuropatii i zaćmie cukrzycowej aktywacja szlaku polioloowego);
- zaburzenia małych naczyń dotyczą całego ustroju a wyżej wymienione powikłania są najczęstsze i prowadzą do inwalidztwa.<sup>5</sup>

Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyśpieszonym rozwojem miażdżycy.<sup>5</sup>

Do powikłań ostrych cukrzycy należą:

- kwasica i śpiączka ketonowa - może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu; stanowi często pierwszy objaw cukrzycy typu 1; śmiertelność wynosi 5%;
- zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny - występuje głównie u chorych na cukrzycę typu 2, głównie u osób starszych; śmiertelność wynosi ok. 15%;
- kwasica i śpiączka mleczanowa - występuje rzadziej niż inne stany śpiączkowe, ale śmiertelność wynosi ok. 50%;
- hipoglikemia polekowa - grozi chorym leczonym insuliną lub doustnymi środkami zwiększającymi wydzielanie insuliny; występuje częściej u chorych z cukrzycą typu 1; w przypadku wystąpienia należy spożyć węglowodany (cukry) proste zawierające 10-20 g glukozy (MP 2022); obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może wpływać na suboptymalne leczenie cukrzycy (np. przez zmniejszenie dawek leków), a przez to gorsze jej wyrównanie i w konsekwencji wzrost liczby powikłań.<sup>5</sup>

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA<sub>1c</sub>, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych. Prawidłowa kontrola glikemii, w tym pokonanie barier psychologicznych w postaci akceptacji działań niepożądanych leczenia stanowi podstawowy cel leczenia cukrzycy.<sup>22</sup>

Tab. 14. Powikłania cukrzycowe.<sup>5</sup>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
kwasica i śpiączka ketonowa zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny kwasica mleczanowa hipoglikemia polekowa	powikłania oczne - retinopatia cukrzycowa i inne nefropatia cukrzycowa neuropatia cukrzycowa zespół stopy cukrzycowej powikłania makroangiopatyczne zmiany skórne zmiany stawowe zmiany kostne zaburzenia psychologiczne i psychiczne

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA<sub>1c</sub>, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.<sup>23</sup>

## 2.6 Rokowanie

Cukrzyca typu 2 to najczęściej występujący typ cukrzycy. Jest ona uznana za chorobę metaboliczną i cywilizacyjną. Charakteryzuje się hiperglikemią, która przy niewłaściwej opiece wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem funkcji i niewydolnością różnych narządów. Jeśli pacjent jest niewłaściwie leczony może dochodzić do poważnych powikłań, zagrażających nawet życiu.<sup>24</sup>

Cukrzyca kilkakrotnie zwiększa ryzyko zgonu, tym bardziej, jeśli współistnieje z chorobami serca. Wysokie stężenie glukozy sprzyja miażdżycy - uszkadza tętnice, zwiększa agregację płytek, prowadząc do zawału serca lub udaru mózgu. A także do chorób innych narządów, ponieważ niewystarczająco kontrolowana cukrzyca przyspiesza ich włóknienie. Przy czym im większa jest zmienność glikemii, tym szkody dla organizmu bardziej dotkliwe.<sup>25</sup>

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu.<sup>26,31</sup> W Polsce wskaźnik amputacji kończyn dolnych jest ciągle wysoki, a co gorsza, rośnie - z 7,5 w r.2019 do 8,6 w r. 2023.<sup>25</sup> Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.<sup>27</sup>

Zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz powikłania sercowo-naczyniowe szczególnie często obserwowane są w przypadku chorych otyłych.<sup>28,29,30</sup> Wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, szczególnie często obserwowany podczas leczenia insuliną, może być czynnikiem obniżającym rokowania, stąd utrata masy ciała u chorych otyłych, uzyskiwana m.in. za pomocą terapii nowymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym dapagliflozyną, obok kontroli glikemii powinna stanowić jeden z głównych celów terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2.

Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi

nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniano dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.<sup>5</sup>

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków.<sup>31,32</sup> Cukrzyca typu 2, szczególnie źle leczona, nie skraca życie o około 12 lat, szczególnie u pacjentów, u których doszło do powikłań sercowo-naczyniowych, które są odpowiedzialne za 60% zgonów wśród chorych.<sup>33</sup>

## 2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Podstawowym objawem cukrzycy jest podwyższenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia) wynikającym z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.<sup>35</sup>

Objawy wskazujące na możliwość występowania cukrzycy ze znaczną hiperglikemią:<sup>35</sup>

- nasiloną diureza (wielomocz),
- wzmożone pragnienie,
- utrata masy ciała niewytłumaczona celowym odchudzaniem,
- inne, mniej typowe objawy: osłabienie i wzmożona senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych.

Zasady rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy:<sup>35</sup>

- w przypadku występowania objawów cukrzycy należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej – wynik  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;
- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej  $< 200$  mg/dl cukrzycę można rozpoznać na podstawie:
  - dwukrotnego oznaczenia glikemii na czczo w godzinach porannych (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia) - dwa wyniki  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) są podstawą do rozpoznania cukrzycy;
  - jednorazowego oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) - wartość  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy;

- o jeśli wynik jedno- lub dwukrotnego pomiaru glikemii na czczo wynosi 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) (nieprawidłowa glikemia na czczo - ang. *impaired fasting glucose*, IFG) lub HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) u osoby z uzasadnionym podejrzeniem nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy (ang. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT) - glikemia w 120. minucie OGTT  $\geq$  200 mg/dl ( $\geq$  11,1 mmol/l) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy, a 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) - nieprawidłowej tolerancji glukozy (ang. *impaired glucose tolerance*, IGT).

Można uznać, że glikemia na czczo, glikemia w 120. minucie OGTT i oznaczenie HbA<sub>1c</sub> w takim samym stopniu są podstawą do celów diagnostycznych, pomimo że wykrywają cukrzycę u różnych osób. W porównaniu z glikemią na czczo i HbA<sub>1c</sub> badanie glikemii w 120. minucie OGTT wykrywa większą liczbę osób z cukrzycą i stanami przedcukrzycowym.<sup>35</sup>

W grupach ryzyka konieczne jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, ponieważ u ponad połowy chorych nie występują objawy hiperglikemii. Badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby powyżej 45. roku życia. Ponadto, niezależnie od wieku, badanie to należy wykonać co roku u osób z następujących grup ryzyka:

- z nadwagą lub otyłością [BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni)];
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- mało aktywnych fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową;
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ( $\geq$  140/90 mm Hg);
- z dyslipidemią;
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników;
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego.<sup>35</sup>

## 2.8 Leczenie

W leczeniu cukrzycy typu 2 należy uwzględnić: edukację, dietę, wysiłek fizyczny i farmakoterapię. Postępowanie terapeutyczne powinno być zawsze dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego i uwzględniać: wiek, choroby współistniejące, styl życia, status materialny chorego, a także umiejętność samokontroli oraz motywację do walki z chorobą.<sup>34,35</sup>

Doustne leki przeciwcukrzycowe, odgrywające - obok metod nefarmakologicznych - podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2, dzieli się na 2 grupy o odmiennym wpływie na gospodarkę węglowodanową:

- leki hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
  - pochodne biguanidu (metformina);
  - leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę (inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy);
  - agoniści receptora GLP-1;
  - inhibitory DPP-4 (gliptyny);
  - agoniści PRAR (pochodne tiazolidynodionu);
  - inhibitory SGLT-2, w tym **dapagliflozyna**.<sup>5,35</sup>

Doustne leki przeciwcukrzycowe stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne z różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną.<sup>5,35</sup>

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków. Podejmując decyzję o zmianie leczenia, należy uwzględniać cechy danego pacjenta oraz jego preferencje, i wybierając kolejny lek doustny, brać pod uwagę nie tylko jego skuteczność (wpływ na HbA<sub>1c</sub>), ale też ryzyko hipoglikemii u danego chorego, wpływ na masę ciała, możliwe działania uboczne oraz koszt. Pomocne może być określenie aktualnie dominującego mechanizmu patogenetycznego - insulinooporności albo upośledzenia wydzielania insuliny. Na przewagę insulinooporności wskazują: otyłość (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), otyłość brzuszna, zwiększone stężenie insuliny na czczo lub zwiększony wskaźnik insulinooporności [HOMA IR]  $>$  5 pkt.<sup>5</sup>

#### Najważniejsze rekomendacje<sup>35</sup>

Farmakoterapii cukrzycy typu 2 powinny towarzyszyć: kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe i 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 rozpoczęciu 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 nefroprotekcyny leków. [A]

Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii (HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8,5%). [ [A]

Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA<sub>1c</sub>, należy dodać drugi lek przeciwhyperglykemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-4 miesiące. [A]



U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. [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 rozważać obie grupy leków. 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]

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące leczenia cukrzycy typu 2, a także zalecenia i wytyczne innych towarzystw diabetologicznych.

## 2.9 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2

### 2.9.1 Wytyczne PTD 2024<sup>35</sup>

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r. obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego oraz terapię farmakologiczną. Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe - obejmuje obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwpłytkowe itd.

Hiperglikemię obniża się, korygując mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 - insulinooporność, upośledzone wydzielanie insuliny i upośledzony efekt inkretynowy. Odrębnym mechanizmem terapeutycznym leków przeciwhiperglikemicznych jest działanie glikozuryczne. Leczenie powinno być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia (intensyfikacja leczenia).

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia oraz uwzględniać schorzenia towarzyszące. Jeżeli stosowana na

danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA<sub>1c</sub>, należy przejść po 3-4 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów. Unikanie zjawiska inercji terapeutycznej jest jednym z fundamentów efektywnej terapii cukrzycy typu 2.

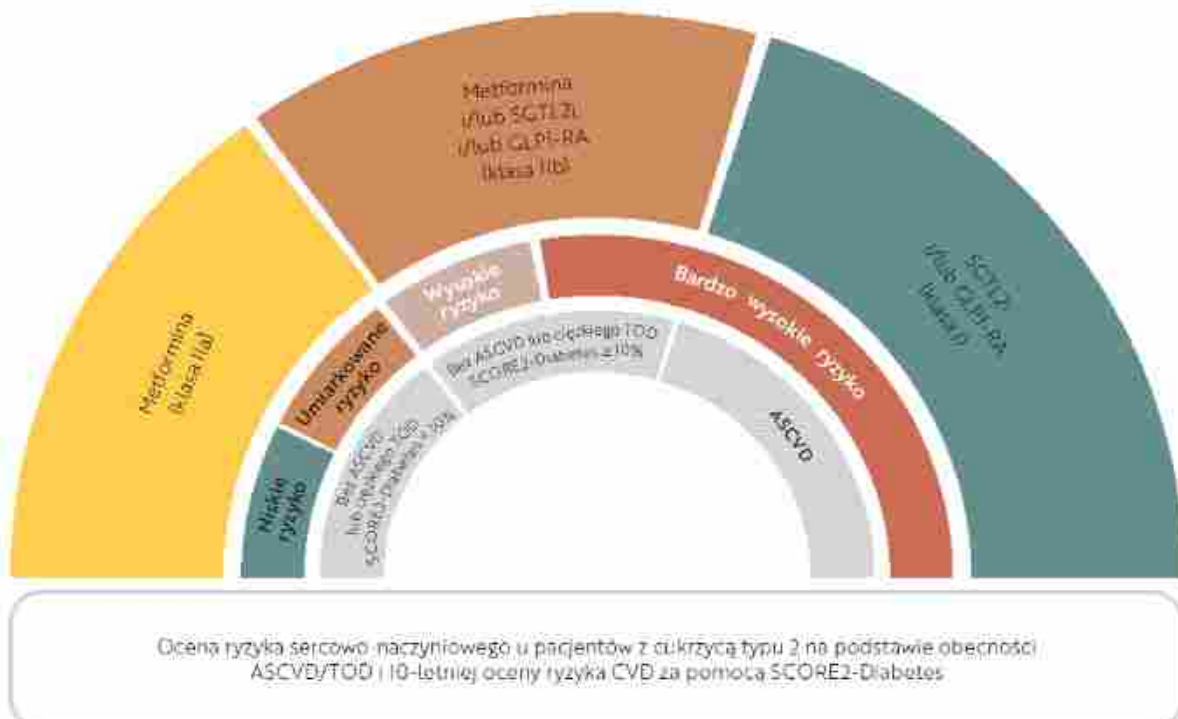
Przy doborze terapii i kojarzeniu leków należy uwzględnić ich wpływ na parametry pozaglikemiczne, takie jak ryzyko sercowo-naczyniowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, gospodarkę lipidową oraz przestrzegać zasady indywidualizacji leczenia. Wyniki dużych badań randomizowanych wskazują na **redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej** w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2.<sup>35</sup>

Tab. 15. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2024.<sup>35</sup>

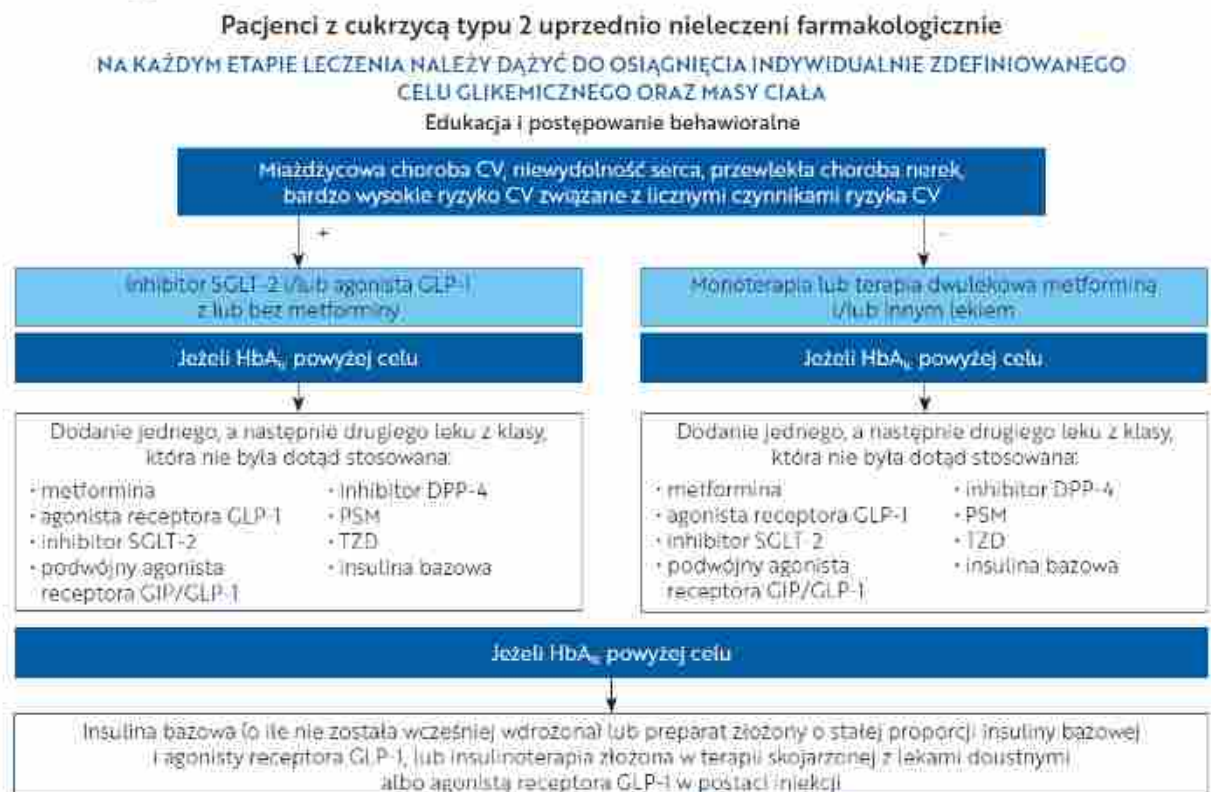
Etap	Postępowanie
I. Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modyfikacja stylu życia (zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d. i zmniejszenie kaloryczności posiłków) w celu redukcji masy ciała;</li> <li>• aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, jej stosowanie w leczeniu farmakologicznym należy inicjować poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 oraz metforminę;</li> <li>• 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 rozważać zastosowanie obu grup leków. Agonistów PPAR-<math>\gamma</math> oraz saksagliptyny nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;</li> <li>• skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania;</li> <li>• 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 (<math>HbA_{1c} &gt; 8,5\%</math>). U pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka w modelu skojarzonym powinien się znaleźć inhibitor SGLT-2 i/lub agonista receptora GLP-1.</li> </ul>
II. Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1 lub podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modyfikacja stylu życia i dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metformina lub inhibitor SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1, lub podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-<math>\gamma</math>. Wybór leku na każdym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, 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</li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<p>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-g.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa lub czterolekowa z zastosowaniem leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: metformina, <b>inhibitory SGLT2</b>, agonści receptora GLP-1, podwójny agonista receptora GIP/GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-g. Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach co na wcześniejszym etapie oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperlikemicznych.</li> </ul>
<p><b>III. Intensyfikacja poprzez zastosowanie insuliny</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obejmuje zmianę trybu życia oraz insulinoterapię prostą - przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający, analog ultra długodziałający), przy jednoczesnej kontynuacji 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 na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insuliny bazowej lub agonście 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;</li> <li>• modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (metforminy, leku inkretynowego, agonisty receptora PPAR-γ, <b>inhibitora SGLT-2</b>) lub agonisty receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.</li> </ul>
<p><b>IV. Uproszczenie modelu leczenia przeciw-hiperglikemicznego (simplifikacja)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nie przestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia;</li> <li>• zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperlikemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu.</li> </ul>

Rys. 4. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i rekomendowana terapia przeciwhiperlipidemiczna u pacjentów z cukrzycą typu 2 według ESC.<sup>35</sup>

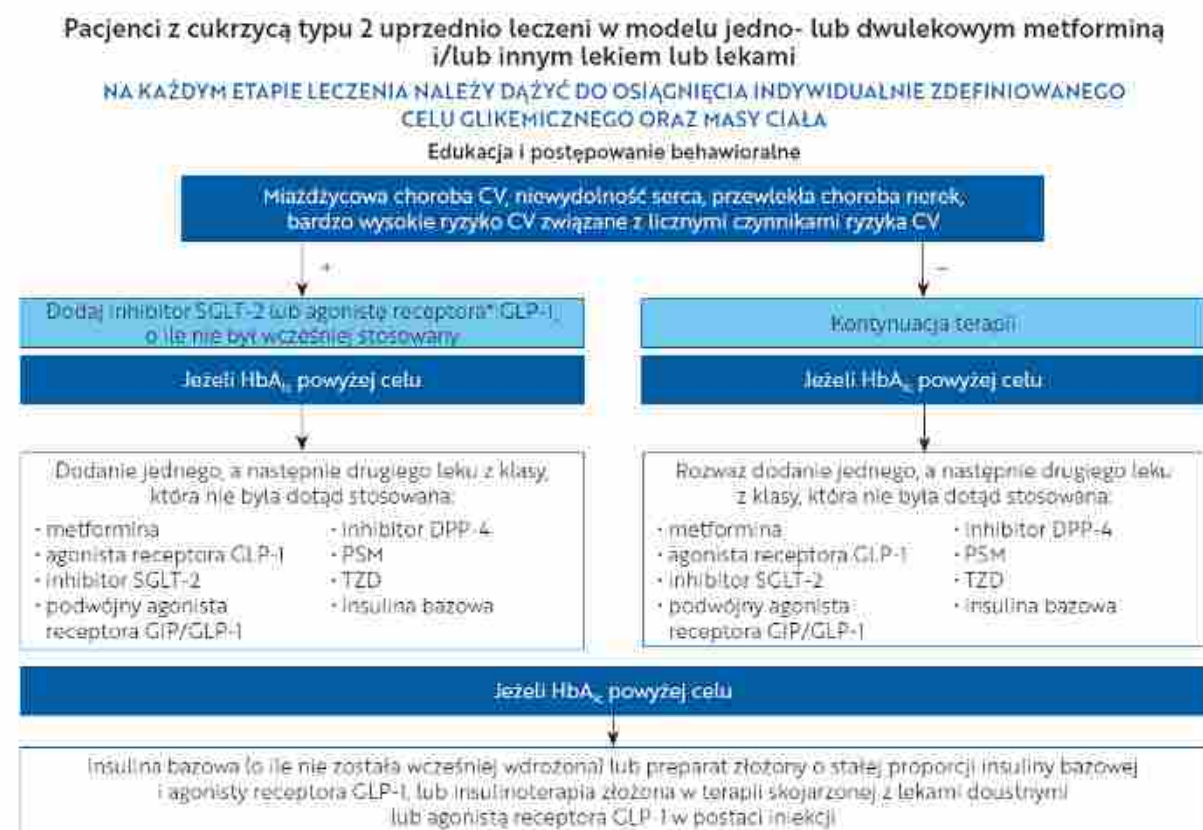


Rys. 5. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie.<sup>35</sup>



CV -układ sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); PSM - pochodne sulfonilomocznika; TZD - tiazolidynediony (agonista PPAR- $\gamma$ ).

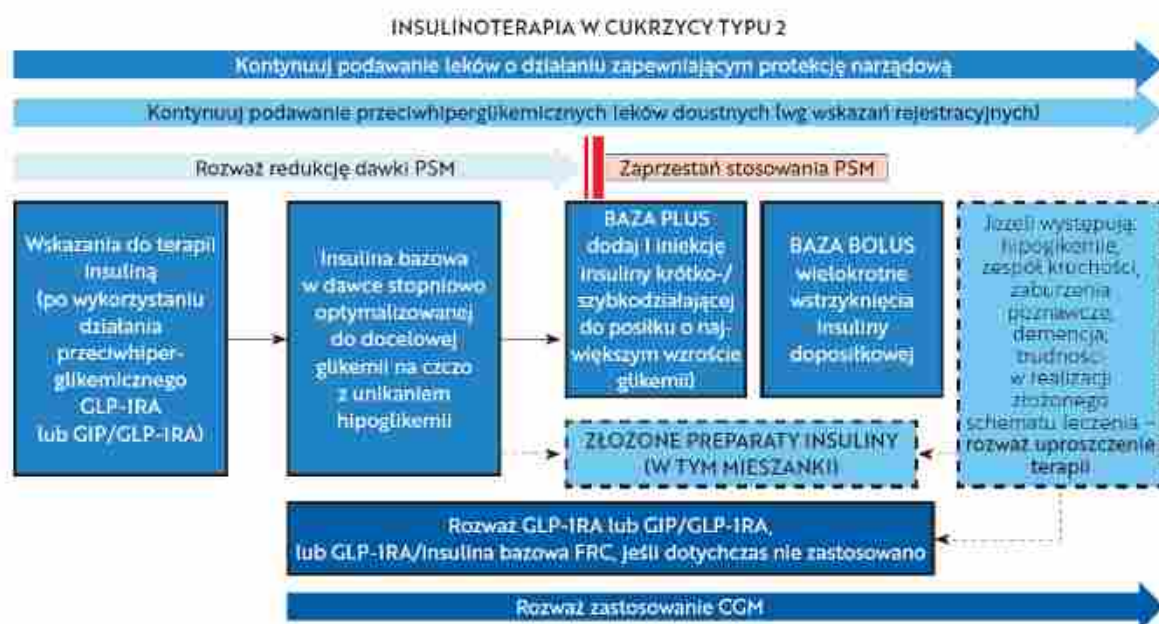
Rys. 6. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub lekami.<sup>35</sup>



CV -układ sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); PSM - pochodne sulfonilomocznika; TZD - tiazolidynediony (agonista PPAR- $\gamma$ ).

\* Flozyny 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).

Rys. 7 Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoaterapii.<sup>35</sup>



## 2.9.2 Wytyczne ADA 2024<sup>36</sup>

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2 z 2024 roku przedstawiono poniżej:

Tab. 16. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA 2024.

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2024
W leczeniu cukrzycy typu 2 polegającym na obniżaniu poziomu glukozy należy wziąć pod uwagę zachowania związane ze zdrowym stylem życia, edukację i wsparcie w zakresie samodzielnego leczenia cukrzycy, unikanie inercji terapeutycznej oraz społeczne uwarunkowania zdrowia (siła zalecenia A).
Przy wyborze leków farmakologicznych dla dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 należy kierować się podejściem skoncentrowanym na wspólnym podejmowaniu decyzji, należy rozważyć wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na wagę, koszt i dostęp, ryzyko działań niepożądanych i tolerancję i indywidualne preferencje (siła zalecenia E).
Plan leczenia hipoglikemizującego powinien uwzględniać podejście wspierające osiągnięcie celów kontroli masy ciała u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 (siła zalecenia A).
W przypadku dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 należy stosować strategie farmakologiczne zapewniające wystarczającą skuteczność do osiągnięcia i utrzymania zamierzonych celów leczenia (siła zalecenia A).

## Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2024

Nie należy opóźniać modyfikacji leczenia (intensyfikacja lub deintensyfikacja) u dorosłych, którzy nie osiągają zindywidualizowanych celów terapeutycznych (siła zalecenia A).

Plan leczenia i zachowanie związane z przyjmowaniem leków powinny być poddawane ponownej ocenie w regularnych odstępach czasu (np. co 3-6 miesięcy) i dostosowywane w razie potrzeby w celu uwzględnienia określonych czynników wpływających na wybór leczenia (siła zalecenia E).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 można rozważyć wczesną terapię skojarzoną na początku leczenia, aby skrócić czas osiągnięcia zindywidualizowanych celów leczenia (siła zalecenia A).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 bez chorób układu krążenia i/lub nerek leki farmakologiczne powinny uwzględniać zarówno indywidualne docelowe wartości glikemii, jak i masę ciała (siła zalecenia A).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych docelowych wartości glikemii, przy wyborze kolejnych leków hipoglikemicznych należy uwzględnić indywidualne docelowe wartości glikemii i masy ciała, a także obecność innych chorób metabolicznych współistniejących i ryzyko hipoglikemii (siła zalecenia A).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych docelowych wartości masy ciała, zaleca się dodatkowe interwencje w zakresie kontroli masy ciała (np. intensyfikacja modyfikacji stylu życia, ustrukturyzowane programy kontroli masy ciała, zastosowanie środków farmakologicznych lub, odpowiednio, chirurgii metabolicznej) (siła zalecenia A).

U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i stwierdzonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby układu krążenia, niewydolności serca (HF) i/lub przewlekłej choroby nerek (CKD) plan leczenia powinien uwzględniać leki zmniejszające ryzyko chorób układu krążenia i nerek (np. **inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 [SGLT2]** i/lub agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1 RA]) w celu kontroli glikemii i kompleksowego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od HbA<sub>1c</sub> i z uwzględnieniem czynników osobniczych (siła zalecenia A).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 z HF (ze zmniejszoną lub zachowaną frakcją wyrzutową) zaleca się stosowanie **inhibitora SGLT2** w celu kontroli glikemii i zapobiegania hospitalizacji z powodu HF (siła zalecenia A).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 z przewlekłą chorobą nerek (z potwierdzonym szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [eGFR] wynoszącym 20-60 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> i/lub albuminurią) należy zastosować **inhibitor SGLT2** w celu zminimalizowania postępu przewlekłej choroby nerek, zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF; jednakże korzyści glikemiczne wynikające ze stosowania inhibitorów SGLT2 są zmniejszone przy eGFR <45 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> (siła zalecenia A).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 i zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (eGFR <30 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) w leczeniu glikemii preferuje się GLP-1 RA ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych (siła zalecenia B).



**Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2024**

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 należy rozważyć rozpoczęcie podawania insuliny niezależnie od stosowanego leczenia hipoglikemizującego lub stadium choroby, jeśli istnieją dowody na trwający katabolizm (np. nieoczekiwana utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub jeśli stężenie HbA<sub>1c</sub> lub stężenie poziom glukozy są bardzo wysokie (tj. HbA<sub>1c</sub> >10% [ $>86$  mmol/mol] lub poziom glukozy we krwi  $\geq 300$  mg/dl [ $\geq 16,7$  mmol/l]) (siła zalecenia E).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 zamiast insuliny preferowany jest GLP-1 RA, obejmujący podwójny glukozozależny polipeptyd insulintropowy (ang. *glucosedeendent insulinotropic polypeptide*, GIP) i GLP-1 RA (siła zalecenia A).

W przypadku stosowania insuliny zaleca się terapię skojarzoną z GLP-1 RA, w tym podwójnym GIP i GLP-1 RA, w celu uzyskania większej efektywności glikemicznej, a także korzystnego wpływu na masę ciała i ryzyko hipoglikemii u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Dawkowanie insuliny należy ponownie ocenić po dodaniu lub zwiększeniu dawki GLP-1 RA lub podwójnego GIP i GLP-1 RA (siła zalecenia A).

U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 po rozpoczęciu insulinoterapii można kontynuować podawanie leków hipoglikemizujących (chyba że jest to przeciwwskazane lub nietolerowane) w celu uzyskania trwałych korzyści glikemicznych i metabolicznych (tj. korzyści dotyczących masy ciała, kardiometabolizmu lub nerek) (siła zalecenia A).

Aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii i obciążenie leczeniem podczas rozpoczynania insulinoterapii u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, należy ponownie ocenić potrzebę stosowania i/lub dawkę leków hipoglikemicznych o większym ryzyku hipoglikemii (tj. pochodnych sulfonilomocznika i meglitynidów) (siła zalecenia A).

Podczas terapii insuliną należy monitorować objawy nadmiernej bazalizacji, takie jak dawka podstawowa przekraczająca  $-0,5$  jednostki/kg mc./dobę, znaczna różnica glikemii między północnym spać a raniem lub między posiłkami, występowanie hipoglikemii (świadome lub nieświadome) oraz duża zmienność glikemii. W przypadku podejrzenia nadmiernej bazalizacji należy niezwłocznie przeprowadzić dokładną ponowną ocenę w celu dalszego dostosowania terapii do potrzeb pacjenta (siła zalecenia E).

Rys. 8. Terapia przeciwhiperlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2024.

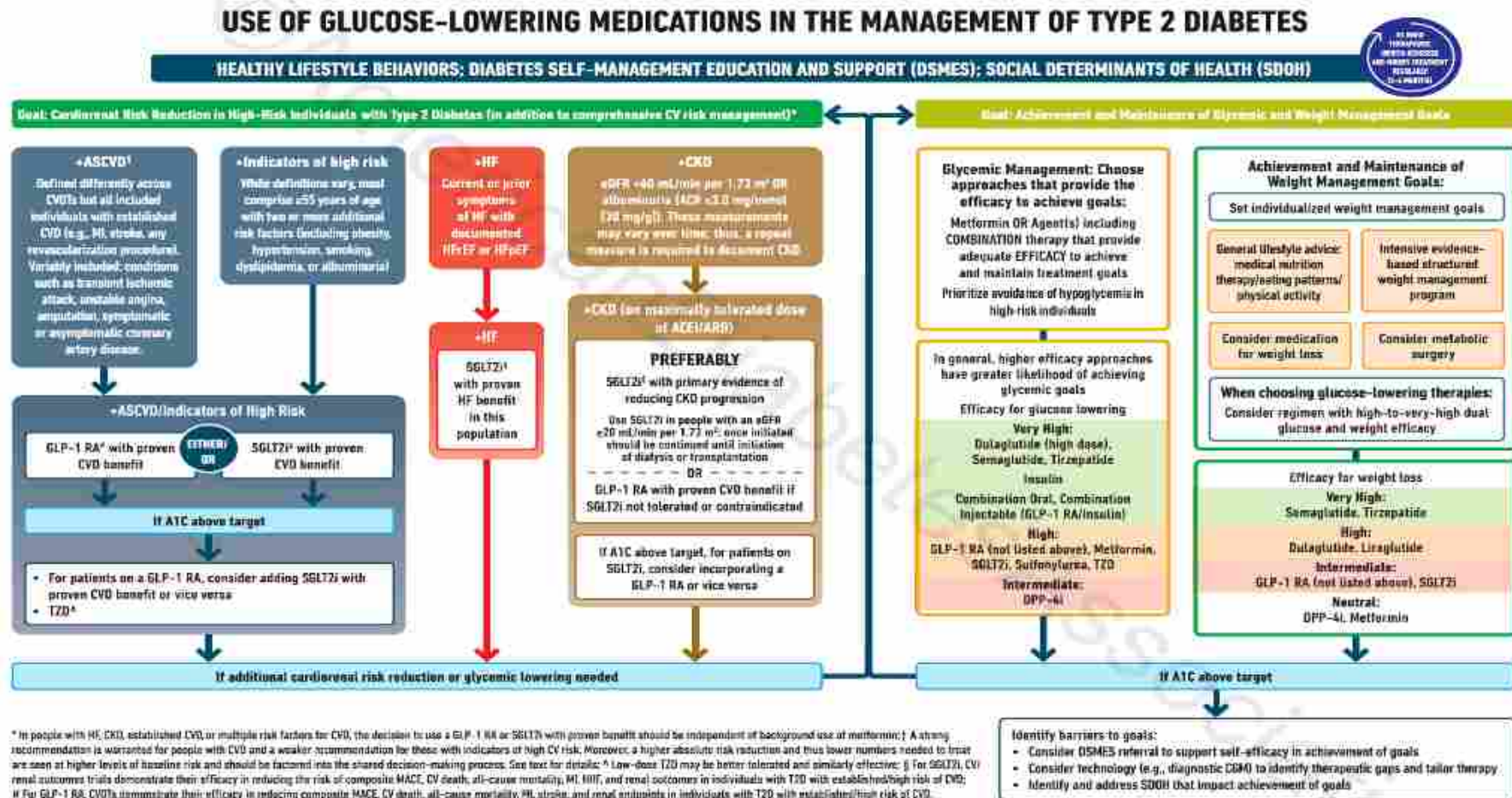


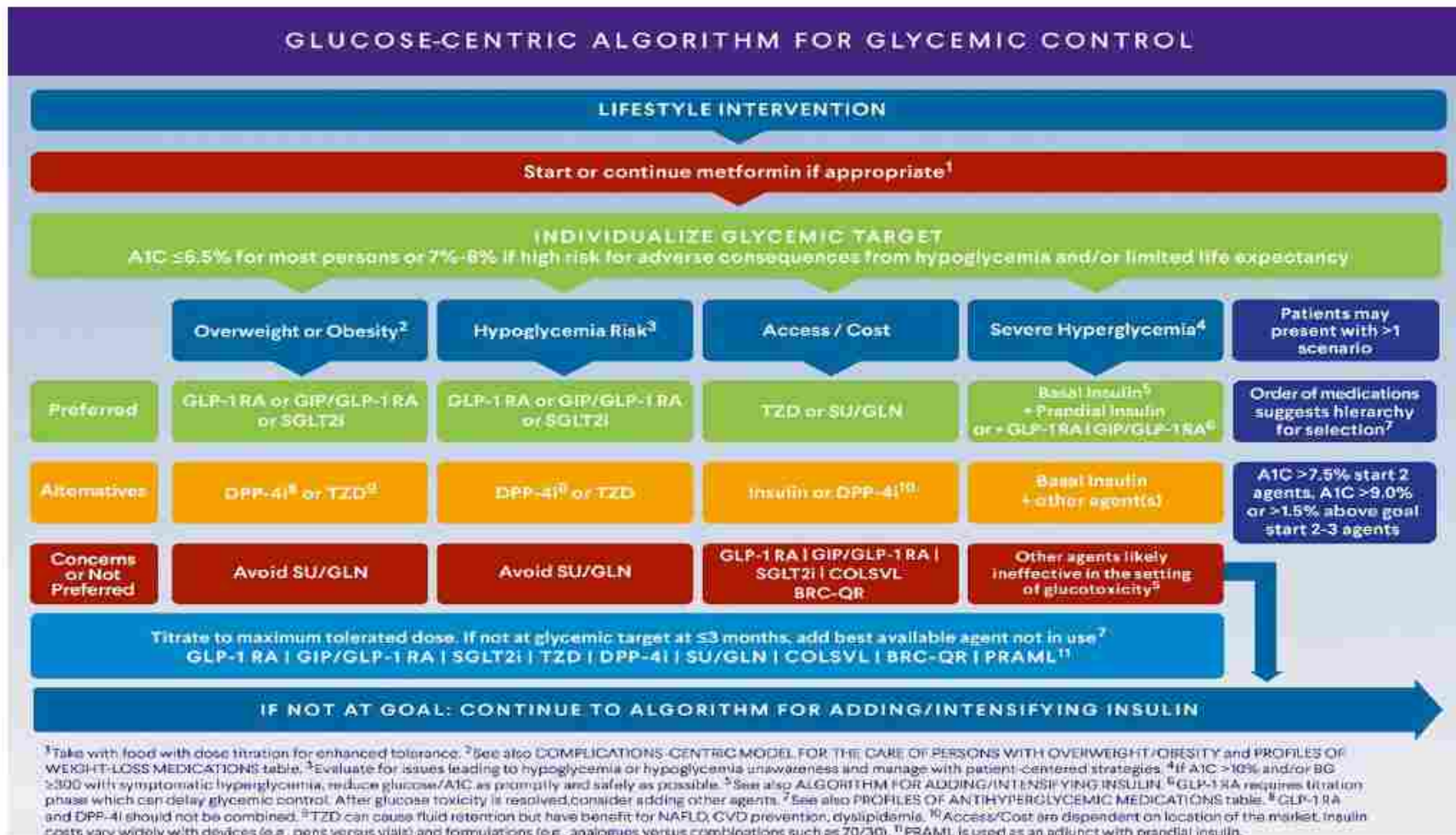
Figure 9.3—Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACR, albumin-to-creatinine ratio; ARB, angiotensin receptor blocker; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CGM, continuous glucose monitoring; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVDI, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; SDOH, social determinants of health; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; TZD, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies et al. (84).

### 2.9.3 Algorytm leczenia wg AACE 2023

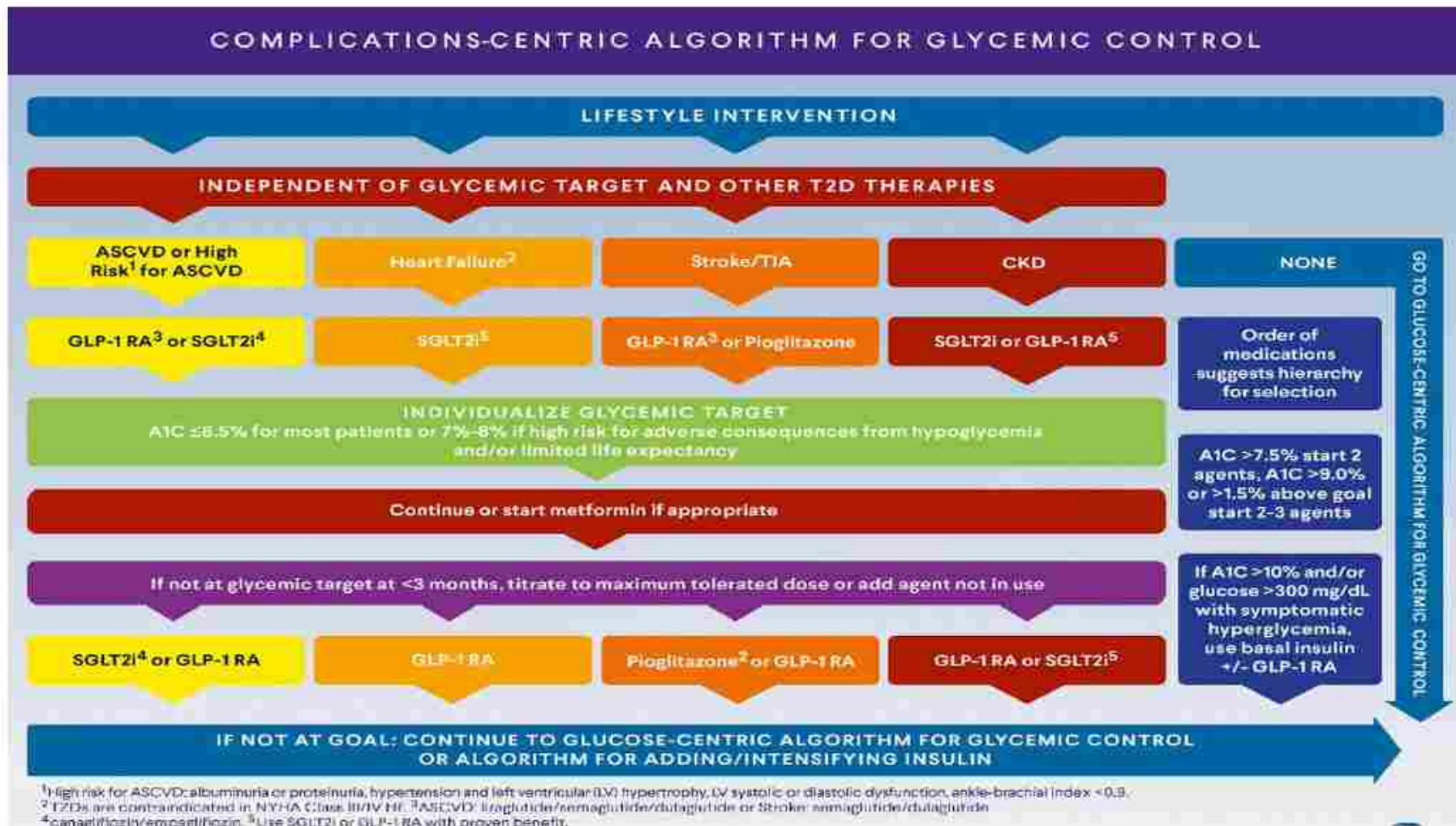
Poniżej przedstawiono algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2 wg *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* z 2023 roku.<sup>37</sup>

W cukrzycy z ASCVD lub wysokim ryzykiem ASCVD zalecane są GLP-1 RA lub SGLT2i (patrz Rys. 10).<sup>37</sup>

Rys. 9. Terapia przeciwhiperlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z algorytmem AACE 2023.



Rys. 10. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 z powikłaniami zgodnie z algorytmem AACE 2023.



## 2.9.4 Wytyczne ESC 2023

Zalecenia *European Society of Cardiology* (ESC) dotyczące postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej z 2023 roku przedstawiono poniżej.<sup>38</sup>

Tab. 17. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej wg ESC 2023.

Zalecenia <i>European Society of Cardiology</i> 2023
U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy rozważyć podanie leków obniżających poziom glukozy wpływających na utratę masy ciała (np. GLP-1 RA) w celu zmniejszenia masy ciała [IIa,B]
Zaleca się priorytetowe traktowanie leków hipoglikemizujących o udowodnionych korzyściach ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz o udowodnionym bezpieczeństwie ze strony układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z lekami bez udowodnionych korzyści ze stosowania układu sercowo-naczyniowego lub bez potwierdzonego bezpieczeństwa ze strony układu sercowo-naczyniowego [I,C].
<b>Inhibitory SGLT2</b> o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA <sub>1c</sub> i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I,A].
GLP-1 RA o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA <sub>1c</sub> i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I, A]
Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD, należy rozważyć metforminę [IIa,C].
Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD bez niewydolności serca, można rozważyć zastosowanie pioglitazonu [IIb,B].
U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, ale z 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$ , można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C].

Siła rekomendacji: I - technologia rekomendowana, IIa - technologia powinna być rozważona, IIb - technologia może być rozważona. Poziom dowodów: A - Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wielokrotne badania RCT, B - Pojedyncze RCT lub duże nierandomizowane badania kliniczne, C - Konsensus opinii eksperckich, małe badania kliniczne lub badania retrospektywne. Tłumaczenie zaleceń na podstawie AWA Jardiance 2023<sup>39</sup>.

## 2.9.5 Wytyczne ADA i EASD 2023

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD)<sup>40,41,42,43</sup> w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 z 2018 r. i ich aktualizacje z 2019, 2022 i 2023 r. przedstawiono poniżej (Tab. 18, Rys. 11).

Tab. 18. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA i EASD.

Postępowanie
<p><u>Rekomendacje ogólne</u><sup>40</sup></p> <p>Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy dla większości osób z cukrzycą typu 2.</p> <p>Stopniowe dodawanie leków obniżających stężenie glukozy (tj. Dodawanie leków do metforminy w celu utrzymania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>) jest preferowane w odniesieniu do terapii skojarzonej jako leczenia początkowego.</p> <p>Wybór leków dodawanych do metforminy opiera się na preferencjach pacjenta i cechach klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub innych chorób współistniejących: niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek, ryzyka specyficznych działań niepożądanych leków, w szczególności hipoglikemii i przyrostu masy ciała, ale również bezpieczeństwo, tolerancję i koszty.</p> <p>Intensyfikacja leczenia poza podwójną terapią w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga uwzględnienia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, a także obciążenia związane z leczeniem i kosztami.</p> <p>U pacjentów, którzy potrzebują silniejszego działania obniżającego stężenie glukozy w leku we wstrzyknięciach, agoniści receptora GLP-1 są lepszym wyborem niż insulina. U pacjentów z ekstremalną i objawową hiperglikemią zaleca się stosowanie insuliny.</p> <p>U pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać docelowych poziomów glikemii na terapii insuliną bazową w połączeniu z lekami doustnymi, leczenie można zintensyfikować za pomocą agonistów receptora GLP-1, inhibitorów SGLT-2 lub insuliny poposilkowej.</p> <p>Przy wyborze leków obniżających stężenie glukozy należy wziąć pod uwagę dostęp, koszty leczenia i zakres ubezpieczenia.</p> <p>Redukcja masy ciała może dodatkowo przyczynić się do remisji cukrzycy, zmniejszenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poprawy jakości życia.</p> <p><u>Rekomendacje w oparciu o nowe dowody dla wyników sercowo-naczyniowych (CV)</u><sup>40</sup></p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (ang. <i>cardiovascular disease</i>, CVD), w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>, MACE), niewydolności serca (ang. <i>heart failure</i>, HF) oraz poprawy funkcji nerek, należy zastosować analogi receptora GLP-1 lub <b>inhibitory SGLT-2 o udowodnionej korzyści</b>.</p> <p>U chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>, CKD), eGFR <math>\geq 20</math> ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> i UACR <math>&gt;3,0</math> mg/mmol (<math>&gt;30</math> mg/g) w celu redukcji poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, niewydolności serca oraz poprawy funkcji nerek, należy wdrożyć <b>inhibitor SGLT-2 o udowodnionej skuteczności</b>.</p> <p>W indywidualnych przypadkach u osób bez rozpoznanej CVD, ale w przypadku występowania licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (m.in. wiek <math>\geq 55</math> lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria) w celu redukcji MACE, HF oraz poprawy funkcji nerek, można zastosować analogi receptora GLP-1 lub <b>inhibitory SGLT-2 o udowodnionej korzyści</b> (decyzja powinna zostać podjęta niezależnie od kontynuacji terapii metforminą).</p>



## Postępowanie

### Uszczegółowienie zaleceń dla inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1<sup>41,42,43</sup>

#### - ogólnie

U odpowiednich osób wysokiego ryzyka z rozpoznaną cukrzycą typu 2 decyzję o leczeniu agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2 w celu zmniejszenia MACE, hHF, zgonu CV lub postępu CKD należy rozważyć niezależnie od wyjściowego HbA<sub>1c</sub> lub zindywidualizowanego celu HbA<sub>1c</sub>.

Generalnie, wybór leków, mających na celu poprawę wyników sercowo-naczyniowych i funkcji nerek nie powinien różnić się u osób starszych.

U młodszych chorych (< 40 lat) z cukrzycą należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej;

#### - agoniści receptora GLP-1

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 m<sup>2</sup> lub albuminurią.

#### - inhibitory SGLT-2

U pacjentów z ustaloną miażdżycową CVD lub bez, ale z HFrEF (EF <45%) lub CKD (eGFR 30 do ≤60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub UACR > 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.

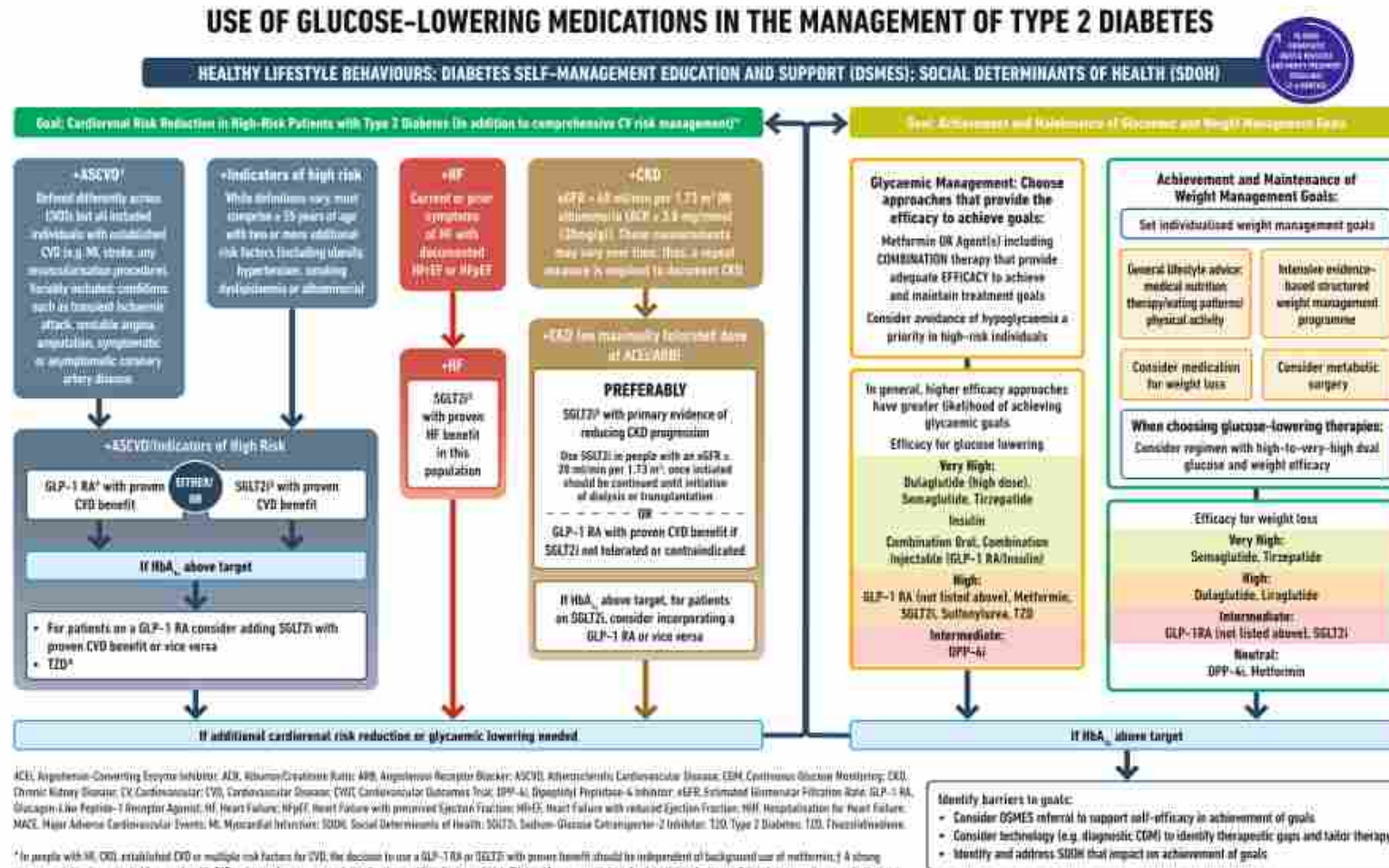
Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i HF, szczególnie u tych z HFrEF, w celu redukcji hHF, MACE i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

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.

CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); CV - sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); CVD - choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*); EF - frakcja wyrzutowa (ang. *ejection fraction*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); HFrEF - niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*); hHF - hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalisation for heart failure*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event*); UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. *urinary albumin-to-creatinine ratio*).

Rys. 11. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD (aktualizacja 2023).



## 2.9.6 Wytyczne NICE 2022

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku zaktualizowane w czerwcu 2022 r. uzupełnione w oparciu o aktualne ścieżki terapeutyczne wg NICE.<sup>44</sup>

Tab. 19. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg NICE 2022.

Etap	Postępowanie
<p><b>Monoterapia (leczenie początkowe)</b></p>	<p>W przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia leczenie metforminą.</p> <p>W przypadku współistniejącej przewlekłej niewydolności serca lub miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, należy zaproponować dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych bądź zastąpienie aktualnie stosowanego leczenia inhibitorem SGLT-2.</p> <p>Jeśli u chorego stwierdzono obecność podwyższonego ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych.</p> <p>W przypadku dwulekowej terapii początkowej, złożonej z metforminy i inhibitora SGLT-2, leki należy wprowadzać sekwencyjnie rozpoczynając od metforminy. Następnie należy ocenić jej tolerancję, jeśli metformina jest dobrze tolerowana przez chorego, należy wdrożyć inhibitor SGLT-2.</p> <p>W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, dawkę metforminy o standardowym uwalnianiu należy stopniowo zwiększać przez kilka tygodni. W przypadku ich wystąpienia należy rozważyć zastosowanie metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <p>Jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana oraz występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła niewydolność serca lub stwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa - należy zaoferować inhibitor SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe;</li> <li>• wysokie ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej - należy rozważyć dołączenie do aktualnej terapii inhibitor SGLT-2 o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe lub zastąpienie stosowanego leku inhibitorem SGLT-2.</li> </ul> <p>Jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana (oraz u chorego nie występują wymienione w akapicie powyżej czynniki ryzyka) można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem, sulfonilomocznikiem lub inhibitorem SGLT-2 (w konkretnych przypadkach).</p>
<p><b>Terapia podwójna</b></p>	<p>Dodanie inhibitora SGLT-2 bądź zastąpienie nim aktualnie stosowanej terapii jest rekomendowane (po nieskuteczności leczenia pierwszego rzutu)</p>

Etap	Postępowanie
	<p><b>niezależnie od etapu leczenia w przypadku: współistniejącej przewlekłej niewydolności serca lub miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej.</b></p> <p>Pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu lub sulfonilomocznika, SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych).</p>
<b>Terapia potrójna</b>	<p>W przypadku dalszego braku kontroli poziomu glukozy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię potrójną - dodanie: metforminy, inhibitora DPP-4, pioglitazonu, sulfonilomocznika lub inhibitora SGLT-2,</li> <li>• insulinoterapię.</li> </ul> <p>Jeśli potrójne leczenie metforminą i 2 innymi doustnymi lekami (patrz wyżej) nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć zamianę jednego leki na GLP-1 RA u dorosłych z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> i oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości lub</li> <li>• z BMI <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub</li> <li>○ w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała.</li> </ul> </li> </ul> <p>Kontynuacja leczenia agonistami receptora GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 mies. uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja HbA<sub>1c</sub> o min. 1 p.p.,</li> <li>• redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.</li> </ul> <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i agonisty receptora GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>U osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, i jeśli podwójna terapia 2 doustnymi lekami nie spowodowała wystarczającej kontroli HbA<sub>1c</sub> (poniżej indywidualnie ustalonego progu intensyfikacji), należy rozważyć leczenie oparte na insulinie (patrz poniżej).</p>
<b>Insulinoterapia</b>	<p>W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub brakiem tolerancji).</p> <p>Należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperglykemicznych.</p> <p>Insulinoterapię można rozpocząć od:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby,</li> <li>• insuliny NPH i insuliny krótko działającej (przy HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 9,0\%</math>) podawanych oddzielnie lub jako wstępnie zmieszane preparaty (dwufazowe) insuliny ludzkiej,</li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alternatywnie z wykorzystaniem długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny - wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę,</li> <li>○ tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii,</li> <li>○ chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru,</li> </ul> </li> </ul> <p>Zalecane jest rozważenie stosowania wstępnie zmieszanych preparatów zawierających krótko działające analogi insuliny raczej niż wstępnie zmieszanych preparatów zawierających preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chory preferuje zastrzyki bezpośrednio przed posiłkiem,</li> <li>• hipoglikemia jest problemem,</li> <li>• poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach.</li> </ul> <p>Zalecane jest rozważenie zmiany insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• które nie osiągnęły docelowej wartości HbA<sub>1c</sub> ze względu na znaczącą hipoglikemię,</li> <li>• które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliny NPH bez względu na poziom HbA<sub>1c</sub>,</li> <li>• które nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długo działającymi analogami insuliny,</li> <li>• które wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długo działającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków.</li> </ul>
<b>Terapia ratunkowa</b>	<p>Jeśli u osoby dorosłej z cukrzycą typu 2 występuje objawowa hiperglikemia, należy rozważyć zastosowanie insuliny (patrz leczenie na bazie insuliny) lub pochodną sulfonylmocznika i ocenić leczenie po osiągnięciu kontroli stężenia glukozy we krwi.</p>

### 2.9.7 Wytyczne CDA 2020<sup>45</sup>

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA) z 2018 roku zaktualizowane w 2020 r. w zakresie farmakologicznego postępowania u chorych z cukrzycą.<sup>46</sup>

Tab. 20. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg CDA 2020.

Etap	Postępowanie
Leczenie osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podczas diagnozy należy zainicjować zmianę stylu życia (stopień rekomendacji B, poziom 2). Metformina może być stosowana w trakcie diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego w ciągu 3 miesięcy po zmianie stylu życia należy rozpocząć leczenie przeciwiglikemiczne w celu redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A). Terapia metforminą stanowi preferowane leczenie I linii z powodu niskiego ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A) oraz długoterminowego stosowania w praktyce klinicznej (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• Jeżeli poziom HbA<sub>1c</sub> jest wyższy niż 1,5% powyżej wartości docelowej w momencie diagnozy, jako terapię I linii należy rozważyć leczenie skojarzone metforminą i drugim lekiem przeciwhiperklikemicznym w celu zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego (stopień rekomendacji B, poziom 2).</li> </ul>
Leczenie osób z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto celów glikemicznych po zastosowaniu leków przeciwiglikemicznych lub indywidualnych zmianach stanu klinicznego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperklikemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, należy zastosować lek z innej klasy (poprzez dodanie lub wymianę) w celu zmniejszenia wyników sercowo-nerkowych i/lub poprawy kontroli glikemii; lub wartości glikemii powinny zostać ocenione ponownie (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, leczenie powinno obejmować leki z grupy inhibitorów SGLT-2 i analogów receptora GLP-1 z potwierdzonymi korzyściami sercowo-naczyniowymi lub nerkowymi w celu redukcji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutylu i dulaglutylu, stopień rekomendacji A, poziom 2 dla semaglutylu podawanego podskórnie, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny);</li> <li>○ hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);</li> </ul> </li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (zmniejszona frakcja wyrzutowa <math>\leq 40\%</math>) należy zastosować <b>inhibitory SGLT-2 w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>, jeśli <math>eGFR &gt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dapagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i kanagliflozyny).</li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek i <math>eGFR &gt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy <b>zastosować inhibitory SGLT-2 w celu redukcji</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ progresji nefropatii (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla kanagliflozyny; stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny i dapagliflozyny);</li> <li>○ hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji A, poziom 1 dla empagliflozyny, kanagliflozyny i dapagliflozyny);</li> <li>○ wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla kanagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla empagliflozyny);</li> </ul> <p>oraz rozważyć analogi receptora GLP-1 w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutylu i semaglutylu).</p> </li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia postępującej choroby lub dostosowania leczenia w celu kontroli glikemii, należy indywidualnie wybrać leki przeciwhiperglykemiczne zgodnie z priorytetami klinicznymi (stopień rekomendacji B, poziom 2). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w wieku powyżej 60 lat z co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy włączyć leki z grupy analogów GLP-1 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla dulaglutylu; stopień rekomendacji B, poziom 2 dla liraglutylu; stopień rekomendacji C, poziom 2 dla semaglutylu) oraz z grupy <b>inhibitorów SGLT-2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi</b> jeśli <math>eGFR &gt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny) oraz progresji nefropatii (stopień</li> </ul> </li> </ul>

Etap	Postępowanie
	<p>rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny i dapagliflozyny).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jeśli priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii należy rozważyć włączenie leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), inhibitora SGLT-2, akarbozy i/lub pioglitazonu jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy niższym ryzyku hipoglikemii w porównaniu do innych leków (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</li> <li>○ Jeśli priorytetem jest utrata wagi należy rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1 i/lub inhibitora SGLT-2 jako dodatkowych leków w celu poprawy kontroli glikemii przy większej utracie masy ciała w porównaniu do innych leków stopień rekomendacji A, poziom 1A).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z dekomensacją metaboliczną np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji B, poziom 2).</li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć dodanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec) zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A);</li> <li>○ należy rozważyć stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, stopień rekomendacji C, poziom 3 u pozostałych chorych) oraz ciężkiej hipoglikemii u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stopień rekomendacji C, poziom 3);</li> </ul> </li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie</li> </ul>



Etap	Postępowanie
	<p>zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolus (stopień rekomendacji A, poziom 1A);</li> <li>○ należy rozważyć dodanie <b>inhibitora SGLT-2</b> w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A);</li> <li>○ należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperglykemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2).</li> <li>• Terapię insuliną bolus można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji HbA<sub>1c</sub> oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z rozpoczynaniem pełnego schematu basal-bolus (stopień rekomendacji B, poziom 2).</li> <li>• Należy poinformować chorych z cukrzycą typu 2 stosujących lub rozpoczynających terapię insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i <b>inhibitorów SGLT-2</b> powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> <li>• Stosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b> powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).</li> </ul>

## 2.9.8 Algorytm leczenia wg ADS 2024

Poniżej przedstawiono algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2 wg *Australian Diabetes Society* (ADS) z 2024 roku.<sup>47</sup>

Tab. 21. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADS 2024.

Zalecenia <i>Australian Diabetes Society</i> 2024
Lekiem pierwszego wyboru jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana; rekomendacja warunkowa).
Zalecenie dodania SGLT2i (lub GLP-1RA, jeśli SGLT2i nie jest tolerowany lub przeciwwskazany) do innych leków obniżających stężenie glukozy u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, u których występuje również choroba sercowo-naczyniowa, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i (lub) choroba nerek.
Zalecane jest stosowanie DPP-4i w dodaniu do innych leków hipoglikemizujących u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, u których występują choroby układu krążenia, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek, którym nie można przepisać SGLT2i ani GLP-1RA ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania (warunkowe zalecenie).
Pochodna sulfonilomocznika nie powinna stanowić leku pierwszego wyboru w przypadku dodania do metforminy w ramach terapii podwójnej, ponieważ może to zwiększać ryzyko hipoglikemii (warunkowe zalecenie).

**Rys. 12. Terapia przeciwhiperglikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z algorytmem ADS 2024.**

All patients should receive education regarding lifestyle measures: healthy diet, physical activity and weight management. **+**

Determine the individual's HbA1c target – commonly  $\leq 53$  mmol/mol (7.0%) but should be appropriately individualised (refer to ADS position statement).

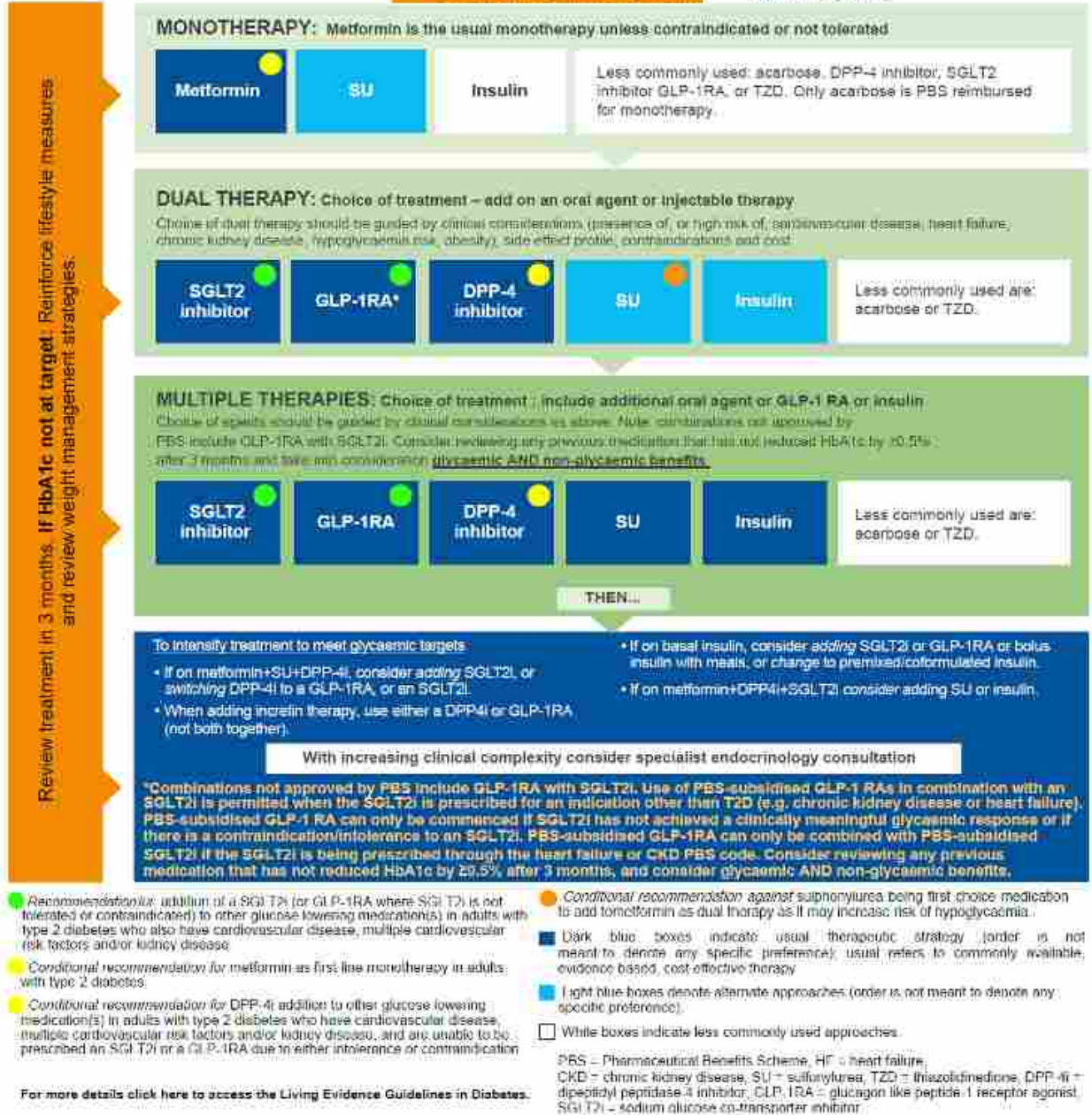
**+** Weight loss of  $\geq 10\%$  will likely allow a reduction or cessation of glucose lowering medication. Consider intensive weight management options including:

- Low energy or very low energy diets with meal replacements
- Pharmacotherapy
- Bariatric surgery

**Click here for the Australian Obesity Management Algorithm**

**Review treatment:** If not at target HbA1c or if presence of cardiovascular/chronic kidney disease –

- Check patient understanding of self-management including drug treatment
- Ensure current therapies are clinically appropriate including comorbidities/therapies impacting glycaemic control
- Review medication adherence
- Assess tolerability, adverse effects and risk of interactions



### 2.9.9 Wytyczne australijskie

Dodatkowo przedstawiono podsumowanie wytycznych australijskich RACGP (Royal Australian College of General Practitioners) z 2020<sup>48</sup> w postaci algorytmu postępowania (zaktualizowanego w 2023 r.; patrz wykres poniżej). Wytyczne australijskie są spójne z pozostałymi wytycznymi w zakresie rekomendacji preferencji dla zastosowania iSGLT-2 w terapii dwu- lub wielolekowej u pacjentów z cukrzycą typu drugiego z chorobą sercowo-naczyniową, kilkoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub chorobą nerek a GLP-1RA są rekomendowane jedynie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do iSGLT-2.

Rys. 13. Australijski algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2.<sup>49</sup>

Wszystkich pacjentów należy edukować w zakresie stylu życia: zdrowego odżywiania, aktywności fizycznej i kontroli wagi.<sup>1</sup>

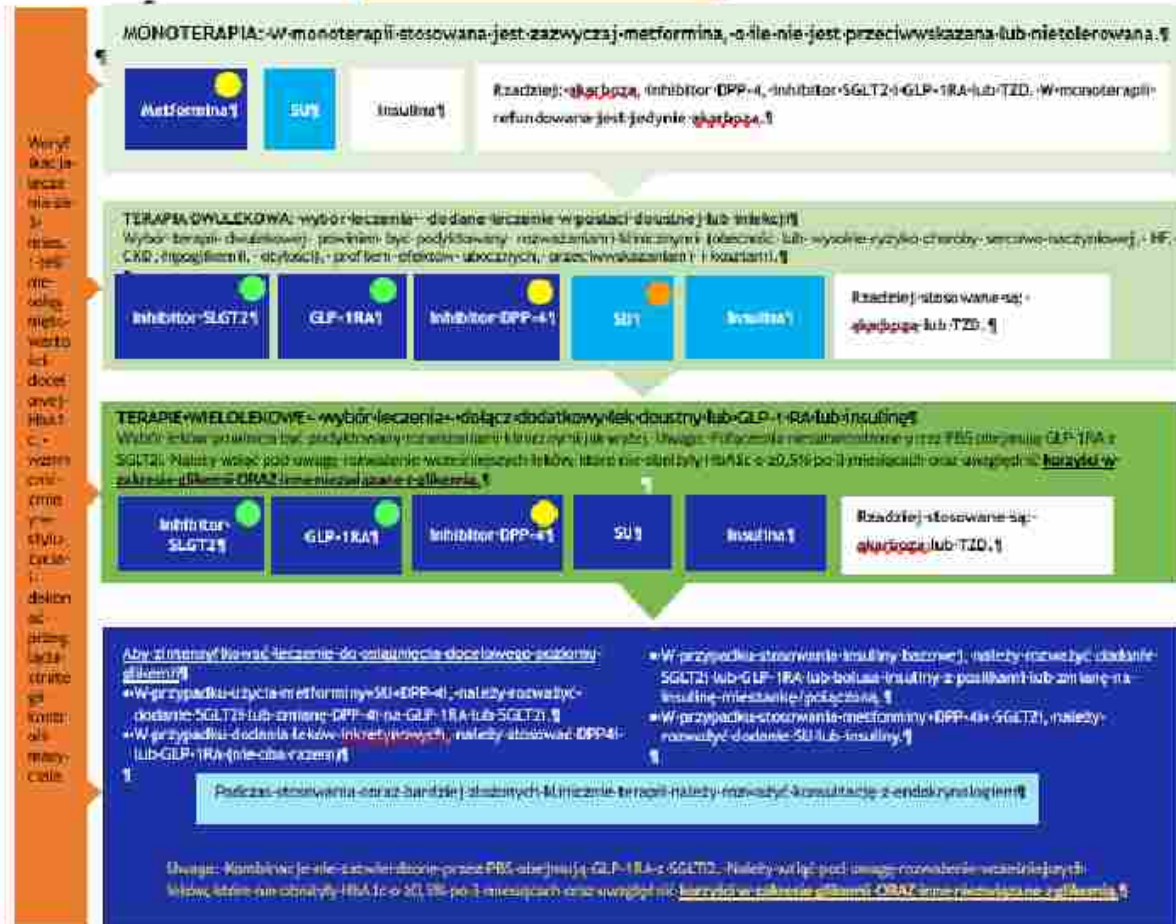
Należy określić indywidualną docelową wartość HbA<sub>1c</sub> – powszechnie <53 mmol/mol (7,0%), ale powinna być odpowiednio zindywidualizowana (zgodnie ze stanowiskiem ADS).<sup>1</sup>

Utrata wagi > 10% prawdopodobnie umożliwia redukcję lub rezygnację z leczenia obniżającego poziom glukozy. Należy rozważyć intensywną kontrolę wagi, w tym:<sup>1</sup>

- niski- lub bardzo-niskoenergetyczną dietę z zamiennikami posiłków,<sup>1</sup>
- farmakoterapię,<sup>1</sup>
- operację bariatryczną.<sup>1</sup>

Weryfikacja leczenia: przy braku docelowego HbA<sub>1c</sub> lub w obecności choroby sercowo-naczyniowej/przewlekłej choroby nerek:<sup>1</sup>

- należy sprawdzić zrozumienie pacjenta samokontroli łącznie z farmakoterapią,<sup>1</sup>
- należy zapewnić, że stosowane leczenie jest klinicznie odpowiednie z uwzględnieniem chorób współistniejących/leczenia wpływającego na kontrolę glikemii,<sup>1</sup>
- należy zweryfikować stosowanie się pacjenta do zaleceń stosowania leków,<sup>1</sup>
- należy ocenić tolerancję, działania niepożądane i ryzyko interakcji.<sup>1</sup>



- Rekomendowane dodanie SGLT2 (lub GLP-1RA przy nietolerancji) lub przeciwwskazaniu SGLT2) do innych leków stosowanych w celu obniżenia glikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz z chorobą sercowo-naczyniową, chorobą nerek lub kamicy nerkowej.<sup>1</sup>
  - Warunkowa rekomendacja dla pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w pierwszej linii leczenia u dorosłych z cukrzycą typu 2.<sup>1</sup>
  - Warunkowa rekomendacja dla dodania DPP-4 do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz z chorobą sercowo-naczyniową, chorobą nerek lub kamicy nerkowej, przyjmować SGLT2 + GLP-1RA z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań.<sup>1</sup>
  - Warunkowa rekomendacja przeciwko stosowaniu akurpoczą jako leka pierwszego wyboru do dodania do metforminy w postaci terapii dwulekowej u dorosłych z cukrzycą typu 2 ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka cięższej hipoglicemii.<sup>1</sup>
  - Granatowe ramki wskazują na stosowaną zazwyczaj strategię terapeutyczną (kolejność nie oznacza preferencji); stosowana zazwyczaj oznacza powołana, opartą na dowodach kosztowo-efektywną terapię.<sup>1</sup>
  - Niebieskie ramki wskazują alternatywne podejście (kolejność nie odzwierciedla preferencji).<sup>1</sup>
  - Białe ramki wskazują rzadziej stosowane terapie.<sup>1</sup>
- PBS = schemat leczenia farmaceutycznego, HF = niewydolność serca, CKD = przewlekła choroba nerek, SU = sulfonylurea, akurpoczą = TZD, GLP-1RA = agonista receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1, SGLT2 = inhibitory sodowo-glukozowego typu 2.<sup>1</sup>

## 2.9.10 Podsumowanie

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Dapagliflozyna to pierwszy lek z grupy inhibitorów SGLT-2 dopuszczony do obrotu przez *European Medicines Agency* (EMA) 12 listopada 2012 r. Pierwszym lekiem z grupy inhibitorów SGLT-2 zatwierdzonym przed *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) była kanagliflozyna (29 marca 2013 r.), natomiast dapagliflozyna w Stanach Zjednoczonych została zarejestrowana 8 stycznia 2014 roku.

**Inhibitory SGLT-2 zalecane są na wszystkich etapach leczenia cukrzycy** (tj. w monoterapii (z nielicznymi wyjątkami - patrz tabela), terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną) we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych. W szczególności podkreślany jest ich korzystny i udowodniony wpływ w zakresie redukcji występowania chorób sercowo-naczyniowych, z tego powodu są preferowaną opcją terapeutyczną m.in. u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca, miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową oraz u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Tab. 22. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego SGLT-2
PTD 2024	Inhibitory SGLT2 na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną). Preferencja inhibitorów SGLT-2 u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek.
ADA 2024	Inhibitory SGLT2 zalecane są u chorych z ASCVD lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, HF lub z CKD.
AACE 2023	Inhibitory SGLT2 na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (niezależnie od celu glikemicznego i innych terapii) w cukrzycy typu 2 z ASCVD lub wysokim ryzykiem ASCVD, niewydolnością serca lub CKD.
ESC 2023	Inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA <sub>1c</sub> i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących.
ADA/EASD 2023	Inhibitory SGLT2 zalecane są w schemacie INS + OADs + SGLT-2 oraz u chorych z HF lub z CKD. Preferencja inhibitorów SGLT-2 u pacjentów ze współistniejącą CVD, HF oraz z zaburzeniami funkcji nerek.
ESC/EASD 2019	Inhibitory SGLT2 zalecane są u chorych z CVD lub z bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, a także z CKD, jeśli eGFR wynosi 30 do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
NICE 2022	Inhibitory SGLT2 - o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe - są zalecane u chorych ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca lub miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową na wszystkich etapach leczenia cukrzycy (tj. w monoterapii, terapii podwójnej, potrójnej i z insuliną).

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego SGLT-2
CDA 2020	Stosowanie inhibitorów SGLT2, m.in. ze względu na udowodnioną skuteczność w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, jest rekomendowane u dorosłych chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową na każdym etapie leczenia.
ADS 2024	Zalecane jest stosowanie inhibitorów SGLT2 w dodaniu do innych leków hipoglikemizujących u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, u których występuje również choroba sercowo-naczyniowa, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i (lub) choroba nerek.*
RCCGP 2023	Stosowanie inhibitorów SGLT2 w terapii dwu- lub wielolekowej u pacjentów z cukrzycą typu drugiego z chorobą sercowo-naczyniową, kilkoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub chorobą nerek.

CKD - przewlekła choroba nerek; \* niezalecane w monoterapii.

## 2.10 Definicja populacji docelowej (P)

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym, 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  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA<sub>1c</sub> od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny. Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> $\geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2024 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC<sup>38</sup> z 2023 r., ADA<sup>36</sup> z 2024 r., ADA i EASD<sup>40,41,42,43</sup> z 2023 r. oraz NICE<sup>44</sup> z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii.

Powyższa rekomendacja jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%), przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA<sub>1c</sub> 7% ( $\leq 53$  mmol/mol).

## 2.10.1 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowy oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA<sub>1c</sub> od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.



Populacja ta stanowi rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania, tj.: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 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.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]







### 3 Oceniana interwencja (I) - dapagliflozyna

Analizowaną interwencją jest dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą 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: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA<sub>1c</sub> od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dapagliflozyny.

Dane dotyczące dapagliflozyny opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).<sup>75</sup>

Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Forxiga®, tabletki powlekane, 1 tabletkę powlekaną: 5 mg lub 10 mg dapagliflozyny w opak. po 14, 28, 98, 30 i 90 tabl.; Kody EAN/EU:
	5 mg:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 tabl., 05909990975761, Rp, nr EU: EU/1/12/795/001 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 14 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/12/795/001 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 28 tabl., 05909990975778, Rp, nr EU: EU/1/12/795/002 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 28 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/12/795/002 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 30 tabl., 05000456055208, Rp, nr EU: EU/1/12/795/004 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 30 tabl., Rpz, nr EU: EU/1/12/795/004 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 90 tabl., 05909990975808, Rp, nrEU: EU/1/12/795/005 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 90 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/005 [Cukrzyca typu 1]</li> <li>• 98 tabl., 05909990975785, Rp, nrEU: EU/1/12/795/003 [Cukrzyca typu 2]</li> <li>• 98 tabl., Rpz, nrEU: EU/1/12/795/003 [Cukrzyca typu 1]</li> </ul>
	10 mg:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 tabl., 05000456068222, Rp, nr EU: EU/1/12/795/011</li> <li>• 14 tabl., 05909990975853, Rp, nrEU: EU/1/12/795/006</li> <li>• 28 tabl., 05909990975860, Rp, nrEU: EU/1/12/795/007</li> <li>• 30 tabl. (30 x 1), 05909990975884, Rp, nrEU: EU/1/12/795/009</li> <li>• 90 tabl. (90 x 1), 05909990975891, Rp, nrEU: EU/1/12/795/010</li> </ul>

Kod ATC i nazwa grupy	<ul style="list-style-type: none"> <li>98 tabl., 05909990975877, Rp, nrEU: EU/1/12/795/008</li> </ul> <p>Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT-2), kod ATC: A10BK01</p>
Substancja czynna	dapagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie w cukrzycy typu 2</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.</p> <p>W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR &lt; 25 ml/min.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>, GFR) &lt; 45 ml/min. Działanie to jest znikome u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (<math>\geq 65</math> lat)</u></p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta.</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dla dzieci poniżej 10 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek. Brak dostępnych danych.</p>
Droga podania	Doustna (produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości)

<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (<math>K_i</math>: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT-2.</p> <p>Zahamowanie SGLT-2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.</p> <p>Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p> <p>SGLT-2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest &gt; 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT-2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
---	--

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 32. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<p><b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>Pierwsze pozwolenie: 12 listopada 2012 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 28 sierpnia 2017 r.)</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/795/001-011</p>
<p><b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b></p>	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.</li> <li>- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p><u>Niewydolność serca</u></p>

	<p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek</p>
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd*

\* Standardowo: wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

### 3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.1.3 Przedawkowanie

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

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

### 3.1.4 Działania niepożądane

Cukrzyca typu 2

W badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

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

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE) 8 574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8 569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat.

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

#### Niewydolność serca

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF) 2 368 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 368 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 18 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną u pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory > 40% (badanie DELIVER) 3 126 pacjentów leczono dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 3 127 pacjentów otrzymywało placebo z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz pacjentów z  $eGFR \geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

#### Przewlekła choroba nerek

W badaniu skutków leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2 149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 149 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z  $eGFR \geq 25$  do  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. *urine albumin creatinine ratio*, UACR)  $\geq 200$  i  $\leq 5 000$  mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość  $eGFR$  zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ogólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana

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

Tab. 33. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo<sup>a</sup> i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Układy i narządy	Bardzo często	Często <sup>a</sup>	Niezbyt często <sup>**</sup>	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powiązane zakażenia narządów płciowych <sup>a, b, c</sup> , zakażenia układu moczowego <sup>a, b, d</sup>	zakażenia grzybicze <sup>**</sup>		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) <sup>b, i</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) <sup>b</sup>		niedobór płynów <sup>b, e</sup> , wzmożone pragnienie <sup>**</sup>	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) <sup>b, i, k</sup>	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia <sup>**</sup> , suchość w ustach <sup>**</sup>		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka <sup>l</sup>			obrzęk naczynio-ruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców <sup>*</sup>			
Zaburzenia nerek i układu moczowego		dysuria, wielomocz <sup>*, f</sup>	nykturia <sup>**</sup>		cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek



Układy i narządy	Bardzo często	Często <sup>a</sup>	Niezbyt często <sup>**</sup>	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy <sup>**</sup> , świąd narządów płciowych <sup>**</sup>		
Badania diagnostyczne	-	zwiększony hematokryt <sup>g</sup> , obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego <sup>b</sup> , dyslipidemia <sup>h</sup>	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego <sup>**b</sup> , zwiększenie stężenia mocznika we krwi <sup>**</sup> , zmniejszenie masy ciała <sup>**</sup>		

<sup>a</sup> Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwale) bez względu na ochronę glikemiczną.

<sup>b</sup> Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

<sup>c</sup> Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

<sup>d</sup> Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

<sup>e</sup> Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

<sup>f</sup> Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

<sup>g</sup> Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosily 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

<sup>h</sup> Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosily: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

<sup>i</sup> Patrz punkt 4.4. ChPL.

<sup>j</sup> Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona; wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

<sup>k</sup> Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

<sup>\*</sup> Zgłaszano u ≥ 2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

<sup>\*\*</sup> Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥ 0,2% ochotników i o ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Badania kliniczne w cukrzycy typu 2

#### *Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

#### *Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)*

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozynę.

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

#### *Hipoglikemia*

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonilomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo

i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika.

W badaniu DECLARE poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

#### *Niedobór płynów*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

W badaniu DECLARE poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

#### *Cukrzycowa kwasica ketonowa w cukrzycy typu 2*

W badaniu DECLARE poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. *diabetes ketoacidosis* - DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

#### *Zakażenia układu moczowego*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu

z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

#### *Wzrost wartości kreatyniny*

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR  $\geq$  30 i  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy  $\leq$  0,5 mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECLARE poświęconym sercowo-naczyniowym skutkom leczenia dapagliflozyną, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

#### *Dzieci*

Profil bezpieczeństwa dapagliflozyny obserwowany w badaniu klinicznym u dzieci w wieku 10 lat i starszych z cukrzycą typu 2 był podobny do profilu obserwowanego w badaniach z udziałem dorosłych.

## **3.2 Status refundacyjny w Polsce**

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana w Polsce we wskazaniu diabetologicznym, nefrologicznym, kardiologicznym:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 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;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów;
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Dapagliflozyna refundowana jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

### 3.2.1 Warunki refundacji

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (251.0), [REDACTED].

Tab. 34. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.: kod EAN: 05909990975884; 125,40 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa (251.0)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Tab. 35. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
--	---

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana w Polsce we wskazaniu diabetologicznym, nefrologicznym, kardiologicznym.

W cukrzycy jest refundowana we wskazaniu: „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”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej<sup>76</sup>), [REDACTED]

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi: 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:
  - 1) wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet,
  - 2) dyslipidemia,

- 3) nadciśnienie tętnicze,
- 4) palenie tytoniu,
- 5) otyłość.

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

1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.<sup>76</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2024 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 lipca 2024 roku ustalono na 4 300 PLN.<sup>77</sup>

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg, tj. 30 DDD w opakowaniu<sup>78</sup>) wynosi [REDACTED]. Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 5% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej i uwzględnieniem obecnej podstawy limitu, który stanowi preparat dapagliflozyny) będzie wynosić [REDACTED]

Dapagliflozyna, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni,

[REDACTED]

[REDACTED] W związku ze zmianą marż detalicznych od stycznia 2025 r. zgodnie z Ustawą refundacyjną, cena detaliczna przyjęta w analizie wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 36. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).

Preparat	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN/opak.	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN/opak.	Koszt NFZ, PLN/opak.
Forxiga 10 mg, 30 tabl. EAN 5909990975884	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* obecnie/ od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych (cena użyta w analizie).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

[REDACTED]

Tab. 37. Cena dapagliflozyny z RSS (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).

	Koszt NFZ, PLN/opak.	Koszt pacjenta, PLN/opak.	Koszt NFZ+pacjenta, PLN
Cena bez RSS (tabela wyżej)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RSS		[REDACTED]	
Cena z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS); \* obecnie/ od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych (cena użyta w analizie).



### 3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (stan na 25.07.2024 r.):

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

Podsumowując poniższe rekomendacje refundacyjne, dapagliflozyna zalecana jest u chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 na wszystkich etapach leczenia (tj. monoterapia, terapia podwójna, terapia potrójna) przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów.

Tab. 38. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2, stan na 25.07.2024 r.

Organizacja, rok	Wskazanie
NICE	<p><u>TA418:</u></p> <p>Dapagliflozyna w <b>terapii potrójnej</b> jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, tylko w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.</p> <p><u>TA390:</u></p> <p>Kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna jako <b>monoterapie</b> są zalecane jako opcje leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych, u których metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, a sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w innym przypadku zalecono by inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP - 4) oraz</li> <li>• sulfonylomocznik lub pioglitazon nie są odpowiednie.</li> </ul> <p><u>TA288:</u></p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>Dapagliflozyna w terapii podwójnej w połączeniu z metforminą jest zalecana jako opcja leczenia cukrzycy typu 2, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfonylomocznik jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany lub</li> <li>• dana osoba jest narażona na znaczne ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji.</li> </ul> <p>Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub bez nich jest zalecana jako opcja w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>
SMC	<p><u>799/12 (06.06.2014):</u></p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) jest zalecana: u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako dodanego (add-on) leczenia skojarzonego w połączeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> w potrójnej terapii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, jako alternatywa dla inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4).</p> <p>SMC wcześniej zaakceptował stosowanie dapagliflozyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jako terapia podwójna w połączeniu z metforminą, gdy sama metformina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodna sulfonylomocznika jest nieodpowiednia.</li> <li>• w połączeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul> <p><u>799/12 (07.02.2014):</u></p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) jest zalecana: do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> w połączeniu z insuliną, gdy insulina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><u>799/12 (07.09.2012):</u></p> <p>Dapagliflozyna (5 mg i 10 mg, tabletki powlekane, Forxiga®) jest zalecana: do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako terapia dodana (add-on) skojarzona - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, które wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>Ograniczenie SMC:</b> dapagliflozyna jest ograniczona do stosowania jako podwójna terapia w połączeniu z metforminą, gdy sama metformina z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodna sulfonylomocznika jest nieodpowiednia.</p>
AWMSG	<p>1085/860/2745/4128: nie wydano rekomendacji, ponieważ produkt Forxiga®/Xigduo® spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE (patrz wiersz pierwszy w tabeli).</p>
NCPE	<p>Dapagliflozyna (Forxiga®) jest wskazana u dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jako monoterapia</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest uważane za nieodpowiednie z powodu nietolerancji.</li> </ul> <p>- jako terapia dodana skojarzona</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w połączeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul> <p>W 2013 r. NCPE na podstawie oceny farmakoekonomicznej <b>nie rekomendował</b> stosowania DAPA w terapii podwójnej (brak opłacalności kosztowej), jednakże w grudniu 2015 r. HSE <b>zatwierdziło refundację</b> po poufnych negocjacjach cenowych.</p>
HAS	<p><u>Listopad 2020 (Forxiga®):</u></p> <p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że DAPA nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w podwójnej terapii, w połączeniu z metforminą lub sulfonamidem oraz w potrójnej terapii w połączeniu z insuliną i metforminą.</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie (w ramach receptariusza szpitalnego oraz listy leków refundowanych) preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2, niedostatecznie kontrolowanej przez metforminę lub pochodną sulfonylomocznika w monoterapii, jako uzupełnieni diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub w skojarzeniu z metforminą i insuliną.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> finansowania (w ramach receptariusza szpitalnego oraz listy leków refundowanych) preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii,</li> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.</li> </ul> <p><u>Luty 2016 (Forxiga®):</u></p> <p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że DAPA nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w potrójnej terapii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> finansowania preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i gliptyną.</li> </ul> <p><u>Maj 2014 (Forxiga®):</u></p> <p>Biorąc pod uwagę profil tolerancji i niewielką skuteczność dapagliflozyny, Komisja uważa, że DAPA nie przynosi korzyści w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w podwójnej terapii, w połączeniu z metforminą lub sulfonamidem, oraz w potrójnej terapii w połączeniu z insuliną i metforminą.</p> <p>HAS <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika,</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną.</li> </ul> <p>HAS <b>nie rekomenduje</b> preparatu Forxiga® 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii,</li> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.</li> </ul>
<p><b>ZN</b></p>	<p><b>Lipiec 2018</b>                      - dodanie inhibitorów SGLT-2 do optymalnie dostosowanego leczenia insuliną bazalną-bolus nie wykazało lepszego efektu niż to samo leczenie insuliną bez dodania SGLT-2.</p> <p><b>Czerwiec 2014</b>                      ZN <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 2, tj. przy braku dodatkowego wpływu na budżet):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika,</li> <li>• w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.</li> </ul> <p><b>Sierpień 2013</b>                      ZN <b>rekomenduje</b> stosowanie preparatu Forxiga® w leczeniu cukrzycy typu 2 (w ramach aneksu 1B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii podwójnej w skojarzeniu z pochodną metforminą u chorych, którzy nie mogą być leczeni SU + MET z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji sulfonylomocznika.</li> </ul>
<p><b>G-BA</b></p>	<p><b>16 czerwca 2022 Forxiga®</b>                      G-BA <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, jako dodatku do diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dapagliflozyny w monoterapii w sytuacji nietolerancji metforminy,</li> <li>• dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p><b>19 grudnia 2019 Forxiga®</b>                      W odniesieniu do stosowania DAPA u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii, jeżeli stosowanie MET jest niewłaściwe z powodu nietolerancji MET;</li> <li>- w dodaniu do innych leków stosowanych w cukrzycy typu 2.</li> </ul> <p>Wykazanie korzyści lub nie w poszczególnych grupach wg G-BA:</p> <p>a) u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w dodaniu do diety i ćwiczeń fizycznych i u których stosowanie metforminy nie jest odpowiednie z powodu nietolerancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA w monoterapii vs SU (glibenklamid lub glimepiryd): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> <li>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA w monoterapii vs SU (glibenklamid lub glimepiryd): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> </ol> <p>b) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta, ćwiczenia fizyczne i leczenie innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi (innym niż insulina) nie powoduje wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna: dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> <li>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs MET + SU (glibenklamid lub glimepiryd) lub MET + empagliflozyna, lub MET + liraglutyd: wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</li> </ol> <p>c) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie co najmniej dwoma produktami leczniczymi obniżającymi poziom cukru we krwi (innymi niż insulina) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + metformina lub Insulina ludzka (tylko wtedy, gdy</li> </ol>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>stosowanie MET jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs insulina ludzka + MET lub insulina ludzka + empagliflozyna, lub insulina ludzka + liraglutyd, lub insulina ludzka tylko wtedy, gdy stosowanie MET jest niewłaściwe lub przeciwwskazane, lub nie jest wystarczająco skuteczne z powodu zaawansowanej cukrzycy typu 2): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść;</p> <p>d) u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulinoterapia (± inny lek obniżający poziom glukozy we krwi) nie powodują wystarczającej kontroli poziomu glukozy we krwi:</p> <p>1) u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina): dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</p> <p>2) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymują leki z tego powodu =&gt; DAPA + inne leki przeciwcukrzycowe vs optymalizacja insuliny ludzkiej (ewentualnie + metformina lub empagliflozyna, lub liraglutyd): wskazuje na niewielką dodatkową korzyść.</p>
IQWiG	<p>IQWiG dokonało oceny (na temat korzyści dodanej z leczenia) wykorzystywanej następnie przez G-BA w procesie podejmowania decyzji refundacyjnej (patrz wyżej).</p> <p><u>10 marca 2022</u></p> <p>Według IQWiG nie przedstawiono wystarczających dowodów, umożliwiających ocenę stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 w monoterapii w sytuacji nietolerancji metforminy lub w terapii uzupełniającej działanie innych leków przeciwcukrzycowych w porównaniu z odpowiednimi komparatorami.</p>
Australian Government Department of Health	-
PBAC	<p>DAPAGLIFLOZYNA (Forxiga)</p> <p><u>Do przepisywania przez lekarza i pielęgniarkę:</u> dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (10011X)</p> <p>a) Nr 7506 - cukrzyca typu 2:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET lub w skojarzeniu z SU I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% pomimo leczenia MET lub SU LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA<sub>1c</sub> jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni pomimo leczenia MET lub SU.</li> </ul> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA<sub>1c</sub> i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>b) Nr 4991 - cukrzyca typu 2:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z INS I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana, LUB</li> <li>- gdy pomiar HbA<sub>1c</sub> jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana.</li> </ul> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA<sub>1c</sub> i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1.</p> <p>c) Nr 5629 - cukrzyca typu 2:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z SU, I</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>- u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej, LUB</p> <p>- gdy pomiar HbA<sub>1c</sub> jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4, TZD, analogu GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej.</p> <p>Nie jest wymagana ponowna kwalifikacja w przypadku pacjentów, u których wcześniej wykazano brak kontroli choroby za pomocą MET lub SU.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA<sub>1c</sub> i monitorowania poziomu glukozy oraz podkreśla, że refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1. Dotowana przez PBS podwójna terapia doustna nie obejmuje jednoczesnego stosowania: gliptyny, glitazonu lub inhibitora SGLT-2.</p> <p>d) Nr 7495 - cukrzyca typu 2, kontynuacja leczenia:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (gliptyna), i</p> <p>- pacjent musiał wcześniej otrzymać dofinansowany przez PBS schemat doustnych leków przeciw cukrzycowych, który obejmował inhibitor SGLT-2, MET i gliptynę w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>Refundacja nie dotyczy stosowania DAPA w monoterapii lub w skojarzeniu z TZD albo analogami GLP1. Refundowana przez PBS terapia podwójna nie obejmuje leczenia skojarzonego: gliptyny z inhibitorem SGLT-2, gliptyny z glitazonem, inhibitora SGLT-2 z glitazonem.</p> <p><u>Do przepisywania przez lekarza i pielęgniarkę:</u> dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (13844T) - wszystkie powyższe, ale z zaznaczeniem, że stan musi być stabilny, aby lekarz przepisujący mógł rozważyć maksymalną ilość tego leku odpowiednią dla danego pacjenta (odpowiednio 14905, 14974, 14949, 14859)</p> <p><u>Do przepisywania przez lekarza:</u> dapagliflozyna 10 mg, tabletki, 28 tabl. w opak. (11291G)</p> <p>a) Nr 7528 - cukrzyca typu 2, leczenie początkowe:</p> <p>Kryteria kliniczne: stosowana w skojarzeniu z MET i w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (gliptyna), i</p> <p>- u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7% pomimo leczenia terapią skojarzoną MET i gliptyną LUB</p> <p>- gdy pomiar HbA<sub>1c</sub> jest/był niewłaściwy a poziom glukozy we krwi &gt; 10 mmol/l w ponad 20% testów w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania potrójnej terapii doustnej inhibitorem SGLT-2, MET i gliptyną.</p> <p>Ponadto PBS podaje szczegółowe kryteria na temat pomiaru HbA<sub>1c</sub> i monitorowania poziomu glukozy.</p>
PHARMAC	<p>PTAC <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (niski priorytet, listopad 2013). Do nowych leków przeciw cukrzycowych (w tym <b>inhibitorów SGLT-2</b>) stosowane są następujące <b>kryteria</b> (luty 2015):</p> <p>- pierwszy wniosek może pochodzić od dowolnego lekarza a decyzja ważna jest 6 mies.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent nie osiąga skutecznej kontroli HbA<sub>1c</sub> pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami metforminy i pochodnej sulfonylomocznika przez co najmniej 6 miesięcy; lub pacjent nie osiąga docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami pochodnej sulfonylomocznika, a metformina jest przeciwwskazana; lub pacjent nie osiąga docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami metforminy przez ostatnie 6 miesięcy i nie jest w stanie stosować insuliny lub pochodnych sulfonylomocznika, ponieważ ryzyko ciężkiej objawowej hipoglikemii jest niedopuszczalne w ocenie lekarza;</li> <li>• pacjentowi nie przepisuje się insuliny;</li> <li>• oczekuje się, że zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> o 5 mmol/mol spowoduje osiągnięcie celu HbA<sub>1c</sub> dla pacjenta;</li> </ul> <p>- odnowienie wniosku przez dowolnego lekarza, zezwolenia ważne przez dwa lata:</p>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent osiągnął zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 5 mmol/mol w stosunku do wartości początkowej;</li> <li>• pacjentowi nie przepisuje się insuliny.</li> </ul> <p>PTAC <b>nie rekomenduje</b> finansowania DAPA/MET w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu cukrzycy typu 2 (maj 2016).</p> <p>PTAC <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w oparciu o wyniki badania DECLARE-TIMI 58; luty 2019).</p> <p>Podkomitet ds. cukrzycy <b>rekomenduje</b> finansowanie leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitorów SGLT-2) w celu poprawy wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM z ustaloną CVD, z zastrzeżeniem następujących kryteriów (marzec 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwszy wniosek może pochodzić od dowolnego lekarza, zezwolenia ważne bez odnowienia dla wniosków spełniających następujące kryteria:</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjent ma cukrzycę typu 2; i</li> <li>2. Pacjent nie osiągnął docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> (mniej niż 64 mmol / mol) pomimo maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych i / lub insuliny przez co najmniej 6 miesięcy; i</li> <li>3. Pacjent ma 5-letnie bezwzględne ryzyko chorób układu krążenia <math>\geq 20\%</math>, zgodnie z zatwierdzonym kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; i</li> <li>4. Leczenie stosuje się w połączeniu z innymi środkami w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z obecnym standardem opieki; i</li> <li>5. Leczenie musi być stosowane jako uzupełnienie doustnej terapii przeciwcukrzycowej i / lub insuliny.</li> </ol> <p>Podkomitet zalecił obniżenie procentowego progu ryzyka w zalecanych kryteriach, tak aby obejmował także finansowanie pacjentów z T2DM o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym.</p>
CADTH	<p>W marcu 2024 r. Formulary Management Expert Committee (FMEC) zaktualizował poprzednie kryteria i/lub warunki określone poniżej (warunki z listopada 2015 r.; uwaga: zalecenia, które nie wchodziły w zakres przeglądu, np. GLP-1 w skojarzeniu z insuliną, nie zostały zaktualizowane). Zgodnie z rewizją wspomnianych rekomendacji FMEC potwierdza, że dapagliflozyna powinna być refundowana wraz z kryteriami lub warunkami leczenia cukrzycy typu 2, z następującymi zmianami: - w leczeniu początkowym DAPA rekomendowana do stosowania w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy lub w dodaniu do metforminy u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii; - koszty planu lekowego dapagliflozyny nie powinny przekraczać najtańszego inhibitora SGLT2 stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>Canadian Drug Expert Committee (CDEC) <b>rekomenduje</b> stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, jeśli kryteria kliniczne i warunki są spełnione dla jednego z następujących czterech scenariuszy (listopad 2015):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dodanie DAPA do MET u pacjentów,:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą MET;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję SU;</li> <li>• dla których insulina nie jest opcją;</li> </ul> </li> <li>2) dodanie DAPA do SU u pacjentów,:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą SU;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET;</li> <li>• dla których insulina nie jest opcją;</li> </ul> </li> </ol>

Organizacja, rok	Wskazanie
	<p>3) dodanie DAPA do insuliny w połączeniu z metforminą u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii na insulinie z metforminą.</p> <p>4) dodanie DAPA do insuliny bez MET u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą INS;</li> <li>• którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET.</li> </ul> <p>Warunek: koszt leczenia DAPA nie powinien przekraczać najtańszego kosztu leczenia inhibitorami SGLT-2 lub inhibitorami DPP-4.</p> <p>Canadian Drug Expert Committee (CDEC) <b>rekomenduje</b> stosowanie DAPA/MET w leczeniu cukrzycy typu 2, jeśli spełnione są następujące warunki (grudzień 2015):</p> <p>5) u pacjentów, którzy mają ustabilizowaną chorobę podczas leczenia metforminą i dapagliflozyną, w celu zastąpienia poszczególnych składników dapagliflozyny i metforminy dla tych, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą MET, mają przeciwwskazania lub nietolerancję SU i dla których insulina nie jest opcją, lub</li> <li>• mają niewystarczającą kontrolę glikemii za pomocą metforminy i insuliny.</li> </ul> <p>Warunek: koszt leczenia DAPA/MET w stałej dawce (FDC) nie powinien przekraczać łącznego kosztu dapagliflozyny i metforminy podawanych osobno.</p> <p>CDEC <b>nie rekomenduje</b> stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (październik 2018).</p>
SBU	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	Nie odnaleziono rekomendacji.

\* U pacjentów niedostatecznie kontrolowanych samą metforminą w maksymalnej tolerowanej dawce; w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą metforminy w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika; w skojarzeniu z insuliną u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii za pomocą metforminy w skojarzeniu z insuliną; u pacjentów leczonych już dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach; w połączeniu z gliptyną u pacjentów, u których kontrola glikemii jest niewystarczająca w przypadku metforminy w połączeniu z gliptyną.

Podsumowując, dapagliflozyna zalecana jest u chorych stosujących leki hipoglikemizujące z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 przez prawie wszystkie agencje refundacyjne z innych krajów – patrz tabela poniżej.

Tab. 39. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny.

Wytyczne	SGLT-2	1 OAD + SGLT-2	2 OADs + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
AOTMIT		NR: MET+DAPA	R: MET+SU+DAPA	NR:INS+DAPA± OADs
NICE	R: DAPA	R: MET+DAPA	R: MET+SU+DAPA	R:INS+DAPA± OADs
SMC		R: MET+DAPA	R: DAPA + SAX +MET ± SU R: MET+SU+DAPA R: DAPA + OADs	R: INS+MET+DAPA± OADs R:INS+DAPA± OADs
NCPE		R: DAPA+OAD		
HAS	NR: DAPA	R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA NR: MET+DAPA+SITA	R: INS+MET+DAPA NR: INS+DAPA
ZN		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA	



Wytyczne	SGLT-2	1 OAD + SGLT-2	2 OADs + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
G-BA	-DAPA <sup>^</sup>	-: DAPA+OAD* +: DAPA+OAD**	-: DAPA+OADs* +: DAPA+OADs**	-: DAPA+leki przeciwukrzycowe <sup>^</sup> ; * +: DAPA+ leki przeciwukrzycowe**
PBAC		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA R: MET+DPP-4i+DAPA R: MET+SAX+DAPA	R: INS+DAPA
PHARMAC		R: MET+DAPA R: SU+DAPA	R: MET+SU+DAPA	R: INS+DAPA±OADs
CADTH	R: DAPA	R: MET+DAPA R: SU+DAPA	NR: MET+SU+DAPA	R: INS+DAPA±MET

- Dodatkowa korzyść w odniesieniu do odpowiedniego komparatora/komparatorów nie została udowodniona; + porównanie z odpowiednią terapią alternatywną wskazuje na niewielką dodatkową korzyść; \* u pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; \*\*u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; SAX - saksagliptyna; SITA - sitagliptyny; <sup>^</sup> także w populacji dzieci i młodzieży wieku od 10 do 17 lat.

### 3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny i innych leków przeciwukrzycowych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (nie uwzględniono leczenia powikłań cukrzycy), dostępnych na stronie <http://www.aotm.gov.pl/www/>.

Najszerszą wnioskowaną populację, dla której ostatnio uzyskano pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w klasie inhibitorów SGLT-2 miała kanagliflozyna. Ocenę przeprowadzono w grudniu 2018 roku w pierwotnie szerokim wskazaniu: „*Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny*”.

Należy jednak podkreślić, że w raporcie złożonym do AOTMiT w analizie skuteczności nie wykorzystano wyników badania CANVAS, w którym oceniano twarde punkty końcowe. W analizie wykorzystano wcześniej przeprowadzone badania, w których głównymi punktami końcowymi były surogaty (zmiana HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości początkowej), a badanie na twardych punktach końcowych miało charakter wyłącznie uzupełniający. Przedłożona dokumentacja była podstawą do wydania pozytywnej rekomendacji przez Prezesa AOTMiT i podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Decyzje były podjęte pomimo brak prezentacji wyników skuteczności dla twardych punktów końcowych na etapie wniosku refundacyjnego. Wskazuje to, że kanagliflozyna została uznana, za terapię dedykowaną do chorych z cukrzycą i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, na podstawie wyników surogatowych. Wydaje się, że niniejsza analiza dla dapagliflozyny, bazująca na twardych punktach końcowych z badania DECLARE TIMI-58<sup>105</sup>, powinna wyłącznie potwierdzać i wzmacniać pozycję całej klasy inhibitorów SGLT-2 jako leków dedykowanych do chorych z cukrzycą i

wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdzie obecnie nie ma zalecanych i refundowanych technologii alternatywnych.

Poniżej przedstawiono opis oceny produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w cukrzycy.

#### Pierwsza ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)

Na podstawie Stanowiska nr 176/2013<sup>79</sup> i Rekomendacji nr 110/2013<sup>80</sup> z dnia 26 sierpnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTM nie rekomendują objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

W uzasadnieniu podano, że lek Forxiga (dapagliflozyna) uzyskał dopuszczenie do obrotu w listopadzie 2012 roku, przez co jego kliniczna obecność na rynku była ograniczona. Odnaleziono tylko jedno wiarygodne badanie kliniczne spełniające warunki włączenia do analizy. Było to badanie typu *non-inferiority*, które wykazało w odniesieniu do większości punktów końcowych, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy. Wnioskowana terapia była jednak znacznie bardziej kosztowna niż terapia komparatywna stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto, z uwagi na ograniczenia czasowe dostępności przedmiotowego produktu w lecznictwie profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany. Rozważając możliwość finansowania leku Forxiga ze środków publicznych należy zachować szczególną ostrożność mając na uwadze fakt, że w badaniach postmarketingowych leku sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

#### Druga ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)<sup>81</sup>

Na podstawie Stanowiska i Rekomendacji nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Rada Przejrzystości i Prezes nie rekomendują objęcia refundacją dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku powyżej 18 lat:

- w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>;
- w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.

Uzasadnienie rekomendacji było następujące:

„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędnym punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędnych punktów końcowych (tj.

poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałaby się refundacja wnioskowanej technologii.

Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.

Przeprowadzone dodatkowo porównanie pośrednie, które samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością wnioskowania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie: redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, redukcji poziomu glukozy na czczo. Wnioskowana technologia okazała się skuteczna względem insuliny glargine wyłącznie w ocenie drugorzędowych punktów końcowych (tj. zmiana masy ciała oraz zmiana ciśnienia krwi) w krótkim horyzoncie czasowym.

Ocena analizy ekonomicznej wskazuje, że efektywność kosztowa dapagliflozyny jest zależna przede wszystkim od wpływu dapagliflozyny na masę ciała. Co jest spójne z zastrzeżeniem NICE dotyczącym wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz duża wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr.

Zmiana tego parametru (wpływ dapagliflozyny na masę ciała) w analizie wrażliwości sugeruje, że w przypadku przyjęcia wartości alternatywnych (na podstawie publikacji Bagust 2005), efektywność kosztowa terapii w perspektywie wspólnej przekracza próg opłacalności."

W 2018 r. opublikowane zostały dowody naukowe w kontekście twardych punktów końcowych - duże randomizowane badanie DECLARE-TIMI 58<sup>105</sup>. Niezależnie do badania DECLARE-TIMI-58<sup>105</sup> zostały opublikowane dwa badania obserwacyjne (CVD-REAL<sup>82</sup> oraz Nystrom 2017<sup>83</sup>) odnoszące się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w twardych punktach końcowych, co w kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT-2 oceniających twarde punkty końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE-TIMI-58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny, przy umiarych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### Trzecia ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)<sup>84</sup>

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji:

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8% stosujących dapagliflozynę.

Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej dapagliflozyną, metforminą i pochodną sulfonilomocznika porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonilomocznika i placebo oraz terapii insuliną glargine, metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z terapią metforminą, pochodną sulfonilomocznika i placebo (analiza zbieżnych punktów końcowych z badań Matthaer 2015 i Russel-Jones 2009) wskazują na różnice istotnie statystycznie na korzyść dapagliflozyny w zakresie zmiany masy ciała i zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego.

Badanie DECLARE-TIMI-58 wykazało, że dapagliflozyna u chorych na cukrzycę typu 2 wpływała na redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną i placebo, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. brak badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, przeprowadzone porównanie pośrednie obarczone jest niepewnością ze względu na znacznie różniące się czasy obserwacji.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Czwarta ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)<sup>85</sup>:

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem (...).

#### Uzasadnienie rekomendacji:

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii m.in w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serc; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdyż szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).

Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy stosować będą lek co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.

Od 01.11.2019 r. dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest refundowana w Polsce w leczeniu cukrzycy. Aktualnie od 01.09.2022 r. dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest refundowana we wskazaniu cukrzycowym o następującej treści: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Piąta ocena produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)<sup>86</sup>:

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z  $HbA_{1c} \geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością (...) w refundacji aptecznej pod warunkiem (...).

Uzasadnienie rekomendacji:

Od 1 listopada 2023 roku lek Forxiga nie jest refundowany we wszystkich dotychczas obowiązujących wskazaniach (cukrzyca, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek). Wskazanie objęte refundacją do końca października 2023 roku obejmowało pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi oraz z HbA1c  $\geq 7,5\%$ . Ocena dotyczy rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych dapagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego przy poziomie HbA1c  $\geq 7\%$ .

Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie w schematach wielolekowych zawierających agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT2, metforminę, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonisty PPAR- $\gamma$  bądź insuliny.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z placebo (PLC) w badaniu randomizowanym III fazy DECLERE-TIMI 58. Wszyscy pacjenci byli również leczeni terapią standardową.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie głównego punktu końcowego - zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, stosowanie dapagliflozyny (DAPA) jest bardziej skuteczne w zakresie m.in. zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, redukcji poziomu HbA1c czy zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających porównanie ocenianej technologii z terapiami wchodzącymi w skład terapii standardowej. Struktura komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę czy zastosowane schematy oraz ich dawkowanie stanowią optymalną refundowaną terapię. Dlatego też wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką. Na niepewność wnioskowania wpływa także fakt iż w DECLERE-TIMI 58 włączona populacja była szersza (pacjenci z  $6,5\% \leq \text{HbA1c} < 12\%$ ) niż we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z HbA1c  $\geq 7\%$ ).

Według oszacowań analizy ekonomicznej dodanie dapagliflozyny do leczenia standardowego jest (...) niż leczenie standardowe.

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Forxiga, spowoduje (...) wydatków płatnika publicznego o (...) w I roku oraz o (...) w II roku refundacji z perspektywy NFZ. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi prognozowanych udziałów w rozpatrywanym rynku leków oraz liczebności populacji pacjentów.

Uwagę zwraca niezachowanie struktury komparatora „terapia standardowa” pomiędzy poszczególnymi analizami. W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet w jego skład wchodzi pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4 i insulina. Jednocześnie te leki w analizie klinicznej zostały wykluczone jako terapie stanowiące komparator dla wnioskowanej

technologii. Przyjęte założenia wpływają na wiarygodność wnioskowania na podstawie otrzymanych wyników.

#### Ocena w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji innych inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy typu 2:

Kanagliflozyna (Invokana<sup>®</sup>) - oceniana była w AOTMiT trzy razy: pierwszy raz w 2014 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą oraz w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznik; drugi raz w 2018 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny oraz trzeci raz w 2021 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

Rekomendacja Prezesa AOTMiT z 2014 r. była negatywna, m. in. ze względu na niepełną wiedzę na temat leku.

**W 2018 r. kanagliflozyna uzyskała pozytywną ocenę Prezesa AOTMiT, a od 1.11. 2019 r. jest refundowana w Polsce, w leczeniu cukrzycy typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tj. w populacji węższej niż populacja wnioskowana (patrz opis wyżej). Aktualnie obowiązujące wskazanie refundacyjne (od 01.09.2022 r.) dla kanagliflozyny brzmi: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość” i jest tożsame z aktualnie finansowanym wskazaniem dla dapagliflozyny.**

Empagliflozyna (Jardiance<sup>®</sup>) w 2017 r., w 2022 r. i w 2023 r. uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w leczeniu cukrzycy: w 2017 r. we wskazaniu „leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)”; w 2022 r. **we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem refundacyjnym dapagliflozyny**, tj. „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”; w 2023 r. we wskazaniu „cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów

objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość” (tj. szerszym niż obecne wskazanie refundacyjne dla flozyn).

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT dla dapagliflozyny i innych leków przeciwcukrzycowych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.



Tab. 40. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 140/2023 z dnia 7 grudnia 2023 r. Prezesa AOTMiT Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2023 z dnia 4 grudnia 2023 roku</p>	<p>Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 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 <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509 do stosowania we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol> <p>(...) i wydawanie go z odpłatnością (...)w refundacji aptecznej pod warunkiem ujednoczenia wskazania refundacyjnego z pozostałym produktami w grupie limitowej, (...).</p> <p>Ocena dotyczy rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych empagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA1c <math>\geq</math> 7,5%) i bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym.</p> <p>Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT EMPA-REG OUTCOME, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej (EMPA+SoC) z placebo jako leczenia dodanego do terapii standardowej (PLC+SoC).</p> <p>Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-REG OUTCOME w grupie leczonych EMPA w dawce 10 mg, w porównaniu do placebo wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie głównego punktu końcowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowonaczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru) wyłącznie w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c <math>&lt;</math> 8,5%.</p> <p>Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących empagliflozynę z terapiami wchodzącymi w skład standardowych terapii dwu i trójlekowych we wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą i wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Konstrukcja komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę czy zastosowane schematy oraz ich dawkowanie stanowiły optymalną refundowaną terapię, w związku z czym wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką. Ponadto w badaniach nie przedstawiono odrębnych wyników dla pacjentów z HbA1c poniżej 7,5% oraz po nieskuteczności stosowanie jednego leku przeciwcukrzycowego.</p> <p>Przedstawiona analiza kosztów użyteczności wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego (...).</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Jardiance będzie wiązać się ze (...)wydatków z perspektywy płatnika publicznego (...).</p> <p>Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z oszacowaniem wielkości populacji. Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest (...).</p> <p>Koniecznym podkreślenia jest brak uzasadnienia na różnicowanie wskazań refundacyjnych względem flozyn, które do 31 października br. znajdowały się w tej samej grupie limitowej. Mając na uwadze powyższe, a także uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji sugeruje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance pod warunkiem progowego poziomu HbA1c <math>\geq 7\%</math> i ujednolicenia pozostałych elementów wskazania.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. Prezesa AOTMIT Stanowisko Rady Przejrzystości nr 125/2023 z dnia 30 października 2023 roku</b></p>	<p>Forxiga, Dapagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884 we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq 7\%</math> 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 <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq 7\%</math> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>1) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>2) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość</li> </ol> <p>w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością (...) w refundacji aptecznej pod warunkiem (...).</p> <p>Od 1 listopada 2023 roku lek Forxiga nie jest refundowany we wszystkich dotychczas obowiązujących wskazaniach (cukrzyca, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek). Wskazanie objęte refundacją do końca października 2023 roku obejmowało pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi oraz z HbA1c <math>\geq 7,5\%</math>. Ocena dotyczy rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych dapagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego przy poziomie HbA1c <math>\geq 7\%</math>.</p> <p>Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie w schematach wielolekowych zawierających agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT2, metforminę, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonisty PPAR-<math>\gamma</math> bądź insuliny.</p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z placebo (PLC) w badaniu randomizowanym III fazy DECLERE-TIMI 58. Wszyscy pacjenci byli również leczeni terapią standardową.</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie głównego punktu końcowego - zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru).</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, stosowanie dapagliflozyny (DAPA) jest bardziej skuteczne w zakresie m.in. zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>hospitalizacji z powodu niewydolności serca, redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> czy zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego „herkowego” punktu końcowego.</p> <p>Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających porównanie ocenianej technologii z terapiami wchodzącymi w skład terapii standardowej. Struktura komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę czy zastosowane schematy oraz ich dawkowanie stanowiły optymalną refundowaną terapię. Dlatego też wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką. Na niepewność wnioskowania wpływa także fakt iż w DECLERE-TIMI 58 włączona populacja była szersza (pacjenci z 6,5% ≤HbA<sub>1c</sub> &lt;12%) niż we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z HbA<sub>1c</sub> ≥7%).</p> <p>Według oszacowań analizy ekonomicznej dodanie dapagliflozyny do leczenia standardowego jest (...) niż leczenie standardowe.</p> <p>Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Forxiga, spowoduje (...) wydatków płatnika publicznego o (...) w I roku oraz o (...) w II roku refundacji z perspektywy NFZ. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi prognozowanych udziałów w rozpatrywanym rynku leków oraz liczebności populacji pacjentów.</p> <p>Uwagę zwraca niezachowanie struktury komparatora „terapia standardowa” pomiędzy poszczególnymi analizami. W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet w jego skład wchodzi pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DDP-4 i insulina. Jednocześnie te leki w analizie klinicznej zostały wykluczone jako terapie stanowiące komparator dla wnioskowanej technologii. Przyjęte założenia wpływają na wiarygodność wnioskowania na podstawie otrzymanych wyników.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 67/2023 z dnia 22 czerwca 2023 r. Prezesa AOTMIT Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku</b></p>	<p>Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej „14.3 Hormony trzustki długodziałające analogi insuliny” i wydawanie go za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Produkt leczniczy Toujeo jest aktualnie refundowany we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną o pośrednim czasie działania (NPH) od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Wnioskodawca ubiega się o poszerzenie zakresu refundacji ocenianego leku w populacji chorych z cukrzycą typu 2 do wszystkich dorosłych pacjentów. Analiza skuteczności ocenianej technologii została oparta o wyniki porównań insuliny glargine 300 U/ml (Gla-300) w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (OAD) względem insuliny ludzkiej o pośrednim czasie działania (NPH) w skojarzeniu. W większości porównań nie wykazano różnic IS w redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> - jednego z najważniejszych punktów końcowych, które odnoszą się do kontroli glikemii i prewencji powikłań cukrzycy. Odnotowano różnice IS w poszczególnych porównaniach w odniesieniu do hipoglikemii nocnych oraz hipoglikemii ogółem. W populacji pacjentów uprzednio nieleczonych insulinami (TN), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>interwencjami w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażoną średnią zmianą HbA<sub>1c</sub> oraz zmianą stężenia glukozy na czczo (FPG). Nie stwierdzono też różnic w zakresie przyrostu masy ciała. W grupie stosującej Gla-300 wykazano istotnie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania hipoglikemii nocnej, jak i hipoglikemii ogółem. Jednocześnie w grupie Gla-300 stwierdzono istotnie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic pomiędzy terapią Gla-300 a komparatorami. Wśród ograniczeń analizy klinicznej i ograniczeń dowodów naukowych należy wskazać, że w badaniach uwzględnionych w analizie rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zasłepieniu. W przypadku niektórych metaanaliz agregowano wyniki z badań dla populacji ogólnej i azjatyckiej. Należy podkreślić, że populacje te różniły się m. in. w zakresie masy ciała czy BMI. Ponadto, istnieją doniesienia naukowe raportujące o różnicach w skuteczności insulinoterapii u pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym (do Vale Moreira 2021, Davidson 2013). W żadnym z badań dla MIX ± OAD w populacji pacjentów TN nie raportowano wyników dotyczących satysfakcji z leczenia w skali DTSQ oraz jakości życia, przez co nie było możliwe przeprowadzenie porównania z ocenianą interwencją (Gla-300 + OAD). Ocenę jakości życia i ocenę satysfakcji z leczenia ograniczono do zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego. W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie Gla-300 w miejsce analizowanych komparatorów jest (...) w zależności od analizowanej populacji. Wartości ICUR w populacji TN wynoszą dla poszczególnych porównań- Gla-300 vs NPH (+ OAD): (...) w perspektywie NFZ oraz (...) w perspektywie wspólnej, dla Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD: (...) w perspektywie NFZ, (...) w perspektywie wspólnej. Wartości ICUR w populacji TE wynoszą dla poszczególnych porównań- Gla-300 vs NPH (±bolus ± OAD): (...) w perspektywie NFZ, (...) w perspektywie wspólnej, dla Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD: (...) w perspektywie NFZ, (...) w perspektywie wspólnej.</p> <p>Natomiast analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, do których w szczególności należą: ekstrapolacja wyników badań krótkoterminowych (do 52 tyg.) na odległy horyzont czasowy modelu - do 42 lat, uwzględnienie charakterystyki początkowej populacji nieodpowiadającej warunkom polskim, zastosowanie danych kosztowych pozyskanych w odmiennych warunkach prawnych, pominięcie części kosztów (igły do insulinoterapii), uwzględnienie stanów użyteczności zdrowia, (mających determinujący wpływ na wyniki oszacowań), spoza lokalnych warunków społeczno-ekonomicznych (polskich lub środkowoeuropejskich), niezmiennosc kosztów terapii w kolejnych latach, skuteczność terapii w ramach analizy podstawowej określona w ramach porównań pośrednich. (...)</p> <p>W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, cztery pozytywne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015) oraz jedną bez wskazania jednoznacznej decyzji (NICE 2015). Nie każda z rekomendacji wskazuje jednoznacznie zakres wskazań zgodny z wnioskowanym. W dokumencie SMC 2015 wskazano zawężenie warunków objęcia refundacją Gla-300 do pacjentów z nawracającym</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>epizodami hipoglikemii oraz pacjentów wymagających profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu iniekcji (NICE 2015, HAS 2015/2018). W dokumencie NICE 2015 nie wskazano jednoznacznie kierunku rekomendacji, umieszczono w nim natomiast odesłanie do wytycznych NICE 2015 (aktualizowanych w 2022), gdzie wskazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają rozpoczęcia insulinoterapii, można rozważyć terapię insuliną detemir lub glargine jako alternatywę względem terapii insuliną NPH, w indywidualnie rozpatrywanych przypadkach klinicznych. Przedstawione dowody nie uzasadniają zmiany wskazania refundacyjnego przy zaproponowanych warunkach cenowych.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 51/2023 z dnia 9 maja 2023 r.</b>  <b>Prezesa AOTMIT</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2023 z dnia 8 maja 2023 roku</b></p>	<p>Tresiba (insulinum degludecum), r-r do wstrzykiwań, 100 j./ml, 10 wkładów 3 ml, GTIN: 05712249124441, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1 u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);</li> </ul> <p>cukrzyca typu 1 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30% w refundacji aptecznej pod warunkiem obniżenia kosztów terapii poprzez (...).</p> <p>Aktualnie pacjenci przyjmują długodziałające analogi insuliny (insulina detemir, insulina glargine) oraz mieszaniny LAA z analogami insuliny szybko działających (insulina degludec + insulina aspart). Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z insuliną glargine (GLA). Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, insulina degludec u pacjentów z cukrzycą typu 2 była co najmniej tak samo skuteczna co insulina glargine w odniesieniu do m.in. ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem). U pacjentów stosujących insulinę degludec istotnie statystycznie rzadziej obserwowano zdarzenia dotyczące hipoglikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie zmian stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Analiza kliniczna nie dostarcza wysokiej jakości dowodów umożliwiających ocenę skuteczności ocenianej technologii wobec komparatorów w części wnioskowanej populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DEG vs DET: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 2;</li> <li>○ w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2;</li> </ul> </li> <li>• DEG vs GLA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 1</li> <li>○ w leczeniu dzieci z cukrzycą typu 2.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ponadto nie uwzględniono produktu leczniczego Ryzodeg (połączenie insuliny degludec i insuliny aspart), który stanowi aktualnie refundowaną opcję terapeutyczną w omawianym wskazaniu. Takie postępowanie ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych komparatorów. Według oszacowań analizy ekonomicznej, roczna terapia insuliną degludec jest dla pacjentów (...) Terapia preparatem Tresiba (...) (większa liczba wstrzyknięć, mniejsza wygoda stosowania) niż terapia preparatem Ryzodeg. Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, koszt leku Tresiba to wydatki płatnika publicznego na poziomie ok. (...) w I roku oraz ok. (...) w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów w rozpatrywanym</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>rynku leków. Należy zauważyć, iż liczebność pacjentów z cukrzycą zarówno typu 1, jak i 2, zwiększa się, a więc można spodziewać się wzrostu wydatków w kolejnych latach. Ponadto leczenie pacjentów z cukrzycą ulega znacznym zmianom, w wyniku pojawiania się nowych opcji terapeutycznych oraz ich dostępności w refundacji. Oceny przeprowadzone przez inne Agencje HTA wskazują na korzyść kliniczną w leczeniu cukrzycy oraz brak przewagi w stosunku do komparatorów przyjętych w poszczególnych krajach. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania insuliny degludec w leczeniu pacjentów dorosłych i pediatrycznych z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku</b></p>	<p>Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 tabletek, kod GTIN 05909991138509, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Korzystny wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i cukrzycą typu 2</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku</b></p>	<p>Suliqua (insulinum glarginum + lixisenatidum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA<sub>1c</sub> &gt;7%</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924,</li> <li>• Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948,</li> </ul> <p>we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA<sub>1c</sub> &gt;7%.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępność w Polsce agonistów receptora GLP-1 o udokumentowanych korzyściach klinicznych,</li> <li>• Brak dowodów na wpływ wnioskowanego leku na istotne klinicznie punkty końcowe,</li> <li>• Wzrost wydatków płatnika publicznego,</li> </ul> <p>Istotna różnica w poziomie refundacji w stosunku do innych agonistów GLP-1 i flozyn.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 121/2021 z dnia</b></p>	<p>Rybelsus (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2,</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rybelsus (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>18 października 2021 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku</p>	<p>u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu</p>	<p>lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...)</p> <p>Semaglutyd (produkt leczniczy Ozempic, roztwór do wstrzykiwań) jest objęty refundacją i jest finansowany (w węższym niż wnioskowane) wskazaniu w brzmieniu: cukrzyca typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto, w dniu 12 lutego 2021 produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) uzyskał warunkowo pozytywną rekomendację w zakresie jego finansowania (Rekomendacja nr 14/2021) w populacji tożsamej z ocenianą w niniejszym wniosku dla leku Rybelsus (semaglutyd w postaci tabletek). Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w porównaniu zarówno do placebo, stosowanego z insuliną i metforminą, jak i w porównaniu do inhibitorów SGLT-2. Należy natomiast podkreślić, że nie dla wszystkich punktów końcowych, w tym odnoszących się do osiągnięcia HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% czy redukcji masy ciała, uzyskano istotną statystycznie przewagę wyników względem inhibitorów SGLT-2. Niewątpliwie ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wnioskowania w oparciu o wyniki badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Rybelsus do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT-2. Uwzględniono również oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...). Z kolei wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...). Niemniej należy zauważyć, iż zużycie leku oszacowane na podstawie wskazań i danych o populacji, która może zastosować ten lek, jest wielokrotnie wyższe niż przedstawiają to oszacowania wnioskodawcy (ok. 60 tys. pacjentów przy ewentualnym objęciu refundacją zyskuje uprawnienie do refundacji leku ze względu na przyjęte wskazania, a powyższy wynik przedstawiono dla populacji (...))odpowiednio w I i II roku refundacji). Ze względu na spodziewany wpływ na budżet płatnika, wielokrotnie wyższy niż zaprognozowano w analizach wnioskodawcy, zasadne jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowity wpływ na budżet płatnika z tytułu refundacji ww. technologii. W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Rybelsus (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 119/2021 z dnia 15 października 2021 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 11 października 2021 roku</p>	<p>Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> 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 <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu zgodnym z poniższym: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 8\%</math>, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, (...) i wydawania w aptece (...) pod warunkiem (...) oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu i widzi konieczność doprecyzowania i ujednocnienia wskazań dla wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej oraz konieczność (...) i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity budżet na refundację ocenianej technologii.</p> <p>Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. produkt leczniczy Trulicity w dawkach 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg jest refundowany w zakresie wskazań „Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 8\%</math>, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> 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 <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu”. Wniosek dotyczy rozszerzenia obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity o następujące grupy chorych: po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>; po niepowodzeniu leczenia insulną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>. Wskazanie wnioskowane znosi także warunek leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego w populacji pacjentów z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz zastępuje warunek poziomu HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 8\%</math> wymogiem niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2. Negatywnie należy się odnieść do brzmienia wnioskowanego wskazania, w którym w porównaniu z obecnie obowiązującym wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Trulicity m.in. zrezygnowano z odniesienia do poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) i w jego miejsce zamieszczono nieprecyzyjny zapis o „niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy”. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii takie rozwiązanie może prowadzić do niewłaściwej</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>interpretacji wskazania refundacyjnego, a w efekcie do niestosowania refundacji u części pacjentów spełniających warunki lub włączania pacjentów niezależnie od poziomu HbA<sub>1c</sub>. Dodatkowo Rada Przejrzystości w swoim stanowisku podkreśliła potrzebę ujednoczenia wskazań refundacyjnych wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej. Jednocześnie pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono jedno badanie kliniczne z randomizacją (RCT) częściowo obejmujące populację zgodną z wnioskowaną - REWIND. Jest to badanie, w którym porównywano stosowanie dulaglutylu w dawce 1,5 mg/tydzień (DUL) względem placebo (PLC). Badanie REWIND wykazało wyższość terapii DUL względem PLC po 5,4 latach obserwacji w zakresie liczby udarów mózgu ogółem, liczby udarów mózgu niezakończonych zgonem, liczby złożonych zdarzeń mikronaczyniowych w nerce, a także dla złożonego punktu końcowego MACE, na który składało się wystąpienie: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.</p> <p>Rozpatrzono wyniki analizy ekonomicznej, w której stosowanie produktu leczniczego Trulicity w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce leczenia standardowego jest (...)Oszacowany ICUR dla porównania DUL vs PLC (...).</p> <p>Natomiast należy podnieść, że oszacowanie potencjalnej wielkości sprzedanych opakowań nie przystaje do potrzeby zdrowotnej w populacji, która jest wielokrotnie wyższa niż prognozowana w analizach wnioskodawcy. Eksperti kliniczni wskazują, że liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Trulicity po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 20-50 tys. chorych. Oszacowania te są (...)od oszacowań wnioskodawcy.</p> <p>Z tego względu wynik oszacowań wnioskodawcy jest obarczony znaczną niepewnością, a z ewentualną refundacją powinno wiązać się z (...) i wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite koszty refundacji ocenianej technologii lekowej.</p> <p>Wytyczne kliniczne pozytywnie odnoszą się do stosowania terapii agonistami receptora GLP-1 w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyka wystąpienia takich chorób. W wytycznych refundacyjnych wskazuje się na skuteczność dulaglutylu. W większości obejmują one stosowanie dulaglutylu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, a jedynie IQWiG G-BA 2019 zaleca dulaglutyl także w monoterapii. Rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutylu od zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyl jest technologią kosztowo-nieefektywną. Ewentualne rozszerzenie obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity byłoby zasadne we wskazaniu o brzmieniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet,</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 36/2021 z dnia 2 kwietnia 2021 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2021 z dnia 29 marca 2021 roku</p>	<p>Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.</p>	<p>dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jako leków dostępnych w aptece na receptę. Warunkiem powyższego jest jednak (...) oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa opartej na badaniach przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym wnioskowanego wskazania w 2018 roku. Ponadto uwzględniono wyniki badań włączonych do przeglądu (Bataineh 2019 oraz SITA-CANA). W pierwszym z badań wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężeniu HbA<sub>1c</sub>, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężeniu cholesterolu HDL pomiędzy grupami KAN + MET względem GLI + MET po 16 tygodniach leczenia. W drugim z badań (badanie obserwacyjne) pod koniec trwającego 26. tygodni okresu obserwacji zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla punktów końcowych: zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Niemniej wyniki te z uwagi na niższą jakość badania SITA-CANA (jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne) są traktowane z ostrożnością. Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie stosującej GLI+MET oraz z porównywalną częstością względem PLC+MET+SU, InsGLAR+MET+SU oraz SITA+MET+SU. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie KAN w miejsce komparatorów jest (...). Analiza wpływu na budżet wskazuje na (...). Jednak ze względu na założenia dotyczące populacji docelowej, możliwe jest nawet dwukrotne niedoszacowanie populacji, a w konsekwencji niedoszacowanie wpływu na budżet płatnika. Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych leku Invokana w ocenianym wskazaniu (...).</p>
<p>Rekomendacja nr 16/2021 z dnia 19 lutego 2021 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku</p>	<p>Tresiba (insulinum degludecum) we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5, wkłady 3 ml, kod GTIN: 05909991107833,</li> <li>• Tresiba (insulina degludec), roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3, wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991107864,</li> </ul> <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia,</li> <li>• cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8%,</li> </ul>

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku</p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu</p>	<p>Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi niepewności, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne (...).</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem (...).</p> <p>Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd), jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest finansowany (w węższej niż wnioskowana) populacji chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo, stosowanych razem z insuliną i metforminą, jak i inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Niewątpliwie ograniczeniem jest, że wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z niepewnością, głównie w odniesieniu do braku wyników badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Ozempic do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Uwzględniono oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że (...). Z kolei analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują (...).</p> <p>W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Ozempic (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem (...).</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku</p>	<p>Forxiga (dapagliflozinum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet,</li> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu,</li> <li>• otyłość.</li> </ul> </li> </ol>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem (...).</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozyna (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyść z zastosowania wnioskowanej technologii m. in. w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdy szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenia budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Forxiga w ramach refundacji, w opinii Prezesa zasadne jest (...) co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.</p>
<p>Rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku</p>	<p>Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 8\%</math> potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 8\%</math> potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)	
<p>Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8%.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA<sub>1c</sub> ≥8%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja nr 27/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej,</li> <li>• cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,</li> <li>• cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO),</li> </ul> <p>pod warunkiem obniżenia kosztów terapii tak aby z perspektywy wspólnej bytymniejsze niż suma kosztów najtańszych dostępnych w Polsce preparatów analogów insuliny: długodziałającego oraz krótko-działającego, stosowanych w ekwiwalentnej dawce jak w produkcie leczniczym Ryzodeg.</p>
<p>Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku</p>	<p>Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, pod warunkiem [...]</p>
<p>Rekomendacja nr 60/2017 z dnia 16 października 2017 r.</p>	<p>Vipidia (alogliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900771,</li> </ul>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2017 i 101/2017 z dnia 16 października 2017 r.	glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 12,5 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900764,</li> </ul> <p>w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.</p>
Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Victoza (liraglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie.
Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Trulicity (dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA<sub>1c</sub> o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia);</li> <li>• konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA<sub>1c</sub> (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylidu.</li> </ul>
Rekomendacja nr 27/2017 z dnia 5 maja 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.	Jardiance (empagliflozyna), leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu)	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 r.</p>	<p>lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)</p> <p>Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we wskazaniu:</p> <p>- leczenie cukrzycy u dorosłych</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insuliny), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoeconomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p> <p>Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Kliniczne istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.</p>
<p>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia</p>	<p>Abasaglar (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3-ml we wskazaniu:</p> <p>- cukrzyca typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Prezes Agencji, przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
26 września 2016 r.		<p>Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. long acting analogues, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. neutral protamine hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii. Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p> <p>Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach);</li> <li>• w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z</li> </ul>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze® w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego. Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p> <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach)</p>	
<p><b>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</b>  <b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</b></p>	<p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu:                      Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z</li> </ul>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałaby się refundacja wnioskowanej technologii. Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami. Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.</p> <p>Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p>
<p>Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p>Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).</p>
<p>Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p>	<p>Invokana, kanagliflozyna, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powl., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powl., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>;</p>

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

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

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

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu <math>HbA_{1c} &gt; 7\%</math> (<math>&gt; 8\%</math> w przypadku chorych w wieku <math>&gt; 70</math> lat z wieloletnią cukrzycą <math>&gt; 20</math> lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy <math>BMI &gt; 35 \text{ kg/m}^2</math> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</li> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu <math>HbA_{1c} &gt; 7\%</math> (<math>&gt; 8\%</math> w przypadku chorych w wieku <math>&gt; 70</math> lat z wieloletnią cukrzycą <math>&gt; 20</math> lat);</li> </ul> <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p>
<p>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> <li>pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</li> </ul> <p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> </ul> <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia</p>	<p>Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem <math>HbA_{1c} \geq 8\%</math> oraz <math>BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2</math>.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
22 kwietnia 2014 r.	terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:</p> <p>w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</p> <p>w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p>	<p>Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <p>a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr</p>	<p>Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z</p>



Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p>	<p>mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p>
<p>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</p>	<p>Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml; 5 wkładow do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</p>	<p>Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)</p>	<p>Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta® (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek,</li> <li>• w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,</li> <li>• w terapii skojarzonej z sufonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”,</li> </ul> <p>jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p>	<p>Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.</p>
<p>Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p>	<p>Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.</p>
<p>Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.</p>	<p>Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny brzmi:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA<sub>1c</sub> od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Aktualnie dapagliflozyna jest refundowana w Polsce w następującym wskazaniu cukrzycowym:

cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 4) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 5) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 6) 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,<sup>87</sup>

**a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym**

Rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

We wskazaniu tożsamym z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dapagliflozyny refundowane są również dwie inne flozyny - kanagliflozyna i empagliflozyna.<sup>87</sup>

Aktualnie refundowane w leczeniu cukrzycy są również preparaty dwóch agonistów GLP-1 - dulaglutytu i semaglutytu. Wskazanie refundacyjne dla tych leków brzmi: „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<sup>2</sup> 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”,

a więc jest to wskazanie częściowo pokrywające się z wnioskowanym i stanowiące szczególnie przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla flozyn (pacjenci z otyłością).

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się dziewięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 - patrz tabela poniżej. Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie nr 1.

Tab. 41. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2.<sup>87</sup>

Grupa limitowa*	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinum aspartum</li> <li>• Insulinum glulisinum</li> <li>• Insulinum humanum</li> <li>• Insulinum lisprum</li> </ul>
14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insulin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinum degludecum</li> <li>• Insulinum degludecum + Insulinum aspartum</li> <li>• Insulinum detemirum</li> <li>• Insulinum glarginum</li> </ul>
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformini hydrochloridum</li> </ul>
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gliclazidum</li> <li>• Glimepiridum</li> <li>• Glipizidum</li> </ul>
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acarbosum</li> </ul>
85.0, Hormony trzustki - glukagon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucagoni hydrochloridum</li> </ul>

Grupa limitowa*	Substancje czynne w ramach grupy
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canagliflozinum</li> <li>• <b>Dapagliflozinum</b></li> <li>• Empagliflozinum</li> </ul>
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dulaglutidum</li> <li>• Semaglutidum</li> <li>• Insulinum glarginum + Lixisenatidum</li> </ul>
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptinum</li> <li>• Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum</li> <li>• Vildagliptinum</li> <li>• Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum</li> </ul>

\* ponadto w grupie limitowej 38.1, Antagoniści aldosteronu - finerenon refundowany jest finerenon we wskazaniu: „Przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną”.

## 4 Interwencje alternatywne - komparatory (C)

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.<sup>88</sup>

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”<sup>3</sup>

Uzasadnieniem wyboru komparatora jest również: skuteczność terapii, częstość jego stosowania w praktyce oraz cena.

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego **etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub iniekcyjnymi agonistami receptora GLP-1, lub podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1)** obejmuje dwie opcje terapeutyczne - dołączenie do monoterapii lub dwulekowej terapii skojarzonej leku z klasy, która nie była uprzednio stosowana: metforminy, **inhibitora SGLT-2**, leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1, lub podwójny agonista receptorów GIP/GLP-1), pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR- $\gamma$ .

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 SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora 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 receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka należy rozważać obie grupy leków. 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 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 inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR- $\gamma$ .<sup>35</sup>

W ramach insulinoterapii zakłada się stosowanie insuliny z metforminą oraz innymi lekami doustnymi (**inhibitorami SGLT-2**, lekami inkretynowymi, pioglitazonem, pochodną sulfonylomocznika) lub agonistą receptora GLP-1 w iniekcjach, lub podwójnego agonisty

receptora GIP/GLP-1, zwłaszcza przy współistniejącej otyłości.<sup>35</sup> Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający, analog ultra długodziałający). Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia.<sup>35</sup>

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem **populację docelową stanowią** chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥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 wymienionych poniżej:
  - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
  - dyslipidemia,
  - nadciśnienie tętnicze,
  - palenie tytoniu,
  - otyłość.

Wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% i przyjęcie ≥7%) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2024 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC<sup>38</sup> z 2023 r., ADA<sup>36</sup> z 2024 r., ADA<sup>36</sup>, ADA i EASD<sup>40,41,42,43</sup> z 2023 r. oraz NICE<sup>44</sup> z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA<sub>1c</sub> 7% (≤53 mmol/mol).

Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy jako komparator dla dapagliflozyny po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego należy rozważyć następujące leki (stosowane w różnych skojarzeniach między sobą i z metforminą):

- pochodną sulfonilomocznika,
- inhibitory DPP-4,



- inne inhibitory SGLT-2,
- agonistów receptora GLP-1,
- podwójnego agonistę receptora GIP/GLP-1,
- agonistów PPAR- $\gamma$ ,
- insulinę.

Wszystkie te grupy leków stanowią teoretycznie komparatory dla dapagliflozyny, jednakże w związku z tym, iż wnioskowane wskazanie dotyczy specyficznej grupy chorych, tj. z chorobą układu sercowo-naczyniowego i/lub z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, zgodnie z wytycznymi u chorych tych powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, tj. **leków z grupy agonistów GLP1 lub inhibitorów SGLT-2.**

Zarówno inhibitory SGLT-2 jak i agoniści receptora GLP-1 są refundowane w Polsce.

Flozyny (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

**a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym. W związku z tym, iż we wskazaniu refundacyjnym dapagliflozyna jest już refundowana a poza tym wskazaniem flozyny nie są refundowane, inne inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.**

Z kolei dulaglutyd i semaglutyd oraz insulina glargine + liksysenatyd refundowane są we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 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”

**a więc we wskazaniu częściowo pokrywającym się z wnioskowanym i stanowiącym jednocześnie szczególny przypadek obecnego wskazania refundacyjnego dla flozyn (wyłącznie chorzy z otyłością). W związku z tym, że dapagliflozyna jest już refundowana we wskazaniu pokrywającym wskazanie refundacyjne dla agonistów GLP1, agoniści receptora GLP-1 te nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w nowym wnioskowanym wskazaniu.**

---

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu należy jeszcze uwzględnić inhibitory DPP-4 - sitagliptynę i wildagliptynę. Według aktualnych wytycznych PTD<sup>35</sup>, zastosowanie inhibitorów DPP-4 jest zalecane na 2 etapie leczenia cukrzycy typu 2 (intensyfikacja), przy czym inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) oraz agonści receptora GLP-1 mogą być stosowani już jako leki pierwszego rzutu. Głównym argumentem, uzasadniającym odmienne konteksty kliniczne, w których stosuje się dapagliflozynę oraz inhibitory DPP-4, jest fakt iż autorzy aktualnych wytycznych PTD podkreślają wyraźną preferencję leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 m.in. w populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi lub licznymi czynnikami ryzyka, a więc we wnioskowanej w ramach niniejszego raportu populacji chorych. Warto także dodać, że siła działania hipoglikemizującego inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jest o wiele większa niż inhibitorów DPP-4 (PTD 2024), co dodatkowo może wpływać na ich stosowanie w nieco odmiennych kontekstach klinicznych. Dotychczas oceniane przez AOTMiT raporty, dotyczące inhibitorów DPP-4 (ocena preparatów zawierających sitagliptynę<sup>89,90</sup> oraz wildagliptynę<sup>91</sup>) nie uwzględniały ponadto inhibitorów SGLT-2 jako odpowiednich technologii porównawczych z uwagi na precyzyjnie, zawężoną dla inhibitorów SGLT-2 populację docelową, w której prawdopodobnie nie stosuje się więc inhibitorów DPP-4. Na podstawie wspomnianych raportów można wnioskować, że inhibitory DPP-4 w rzeczywistości przejmują głównie rynek pochodnych sulfonilomocznika, jako ich bezpieczniejsza alternatywa, a także m.in. ze względu na ich zbliżony mechanizm działania (w obydwu przypadkach zależny od glukozy).<sup>92,93</sup> Przytoczone argumenty dowodzą więc, że inhibitory DPP-4 nie stanowią odpowiedniego komparatora dla dapagliflozyny w nowym wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, obecną praktykę kliniczną i status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Brak innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia nakierowanej na chorych z CVD w tej populacji, którą dapagliflozyna mogłaby zastąpić w praktyce klinicznej oznacza, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

## 5 Efekty zdrowotne (O)

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

- poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),
- zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,
- złożony „nerkowy” punkt końcowy ( $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),
- zgon niezależnie od przyczyny,
- hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- udar niedokrwienny,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- złożony „nerkowy” punkt końcowy ( $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),
- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),
- masa ciała,
- skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP).

Według wytycznych PTD z 2024 r.<sup>35</sup> podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, masy ciała. Niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Odsetek HbA<sub>1c</sub> odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA<sub>1c</sub> powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie.

Szczegółowa analiza badania UKPDS<sup>94</sup> wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.<sup>95</sup> U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA<sub>1c</sub>  $< 6,0\%$ . W ramach analizy post hoc badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.<sup>94</sup>

Podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji masy ciała, jednak najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonilomocznika lub insulina, sprzyjają wzrostowi masy ciała, tym samym utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii.<sup>96</sup> Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.<sup>97</sup> Z tego względu przy wyborze terapii należy uwzględnić także wpływ leczenia na masę ciała.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane w badaniach pierwotnych punkty końcowe, w tym m.in.:

- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- najważniejsze zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością  $\geq 2\%$  w którymkolwiek ramieniu badania.

## 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (randomizowane), opracowania wtórne (spełniające kryteria przeglądów systematycznych) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 6 Problem decyzyjny wg PICO - podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu cukrzycy 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: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA<sub>1c</sub> pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA<sub>1c</sub> od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Ocena dapagliflozyny przez AOTMiT w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej,<sup>98,99,100,72,101</sup> i w efekcie czego dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,5\%$  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”.

Wg raportu NFZ na temat leczenia cukrzycy z 2019 r.<sup>9</sup> koszt świadczeń, wyrobów medycznych i leków stosowanych w cukrzycy wyniósł w 2018 r. 1,9 mld zł (wzrost o 23% w porównaniu do 2013 r.). Dopłata pacjentów wyniosła w 2018 r. 0,45 mld zł i była o 35% wyższa niż w 2013 r. Wartość refundacji (recepty na leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub paski do oznaczania glukozy we krwi) wyniosła 1,45 mld zł, a dopłaty pacjentów 0,44 mld zł. Średnia wartość refundacji na pacjenta wyniosła w 2018 r. 507 zł (spadek o 6 zł w porównaniu do 2013 r.) a wartość dopłaty pacjenta 155 zł (spadek o 46 zł w porównaniu do 2013 r.)<sup>9</sup>.

**Cukrzyca jest powszechnym i istotnym problemem zdrowotnym, łącznie z kosztami pośrednimi stanowi duże obciążenie dla płatnika.**

Wnioskowane rozszerzenie względem istniejącego wskazania dla dapagliflozyny polega na:

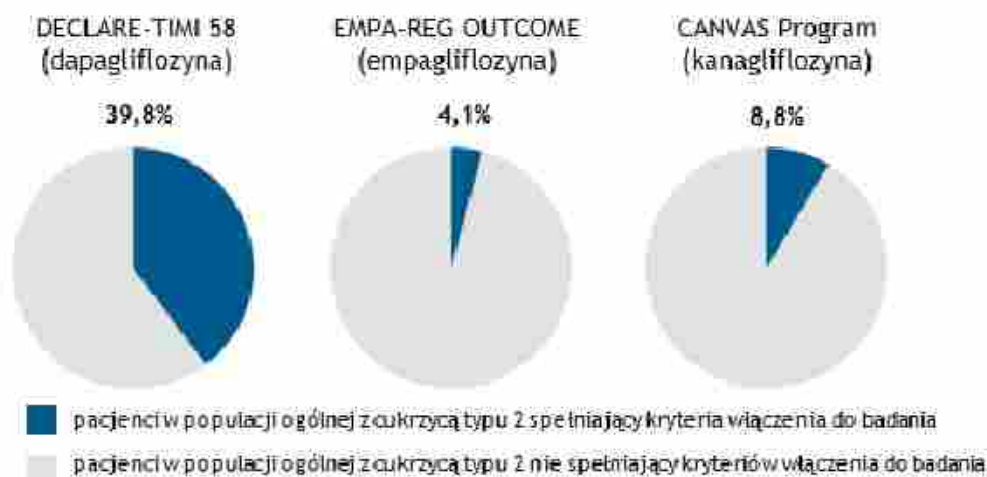
- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  i przyjęcie  $\geq 7\%$ ) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Jednocześnie utrzymany został warunek bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który został wypracowany z Ministerstwem Zdrowia i środowiskiem klinicznym na bazie definicji zawartej w już dokumencie z 2019 ESC *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*.

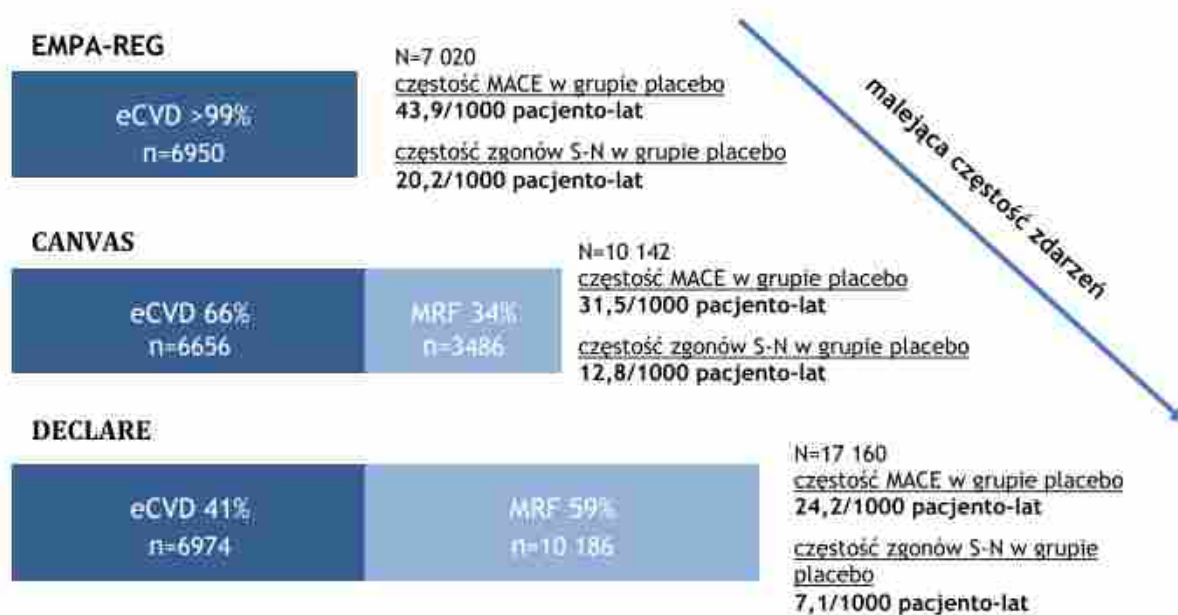
Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>35</sup> z 2024 r.) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC<sup>38</sup> z 2023 r., ADA<sup>36</sup> z 2024 r., ADA i EASD<sup>40,41,42,43</sup> z 2023 r. oraz NICE<sup>44</sup> z 2022 r. w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Leki z grupy SGLT-2 zalecane są nawet przed metforminą u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jednak ze względów kosztowych ten etap leczenia nie jest uwzględniony we wniosku refundacyjnym.

Uwzględniona rekomendacja jest związana z udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych u chorych stosujących inhibitory SGLT-2 - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej, jak obrazują to poniższe ryciny.

Rys. 14. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG i CANVAS w populacji ogólnej.<sup>102</sup>



Rys. 15. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.<sup>105,106</sup>



eCVD - rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*); MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factor*); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; S-N - sercowo-naczyniowe

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA<sub>1c</sub> 7,5%)<sup>35</sup>, jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA<sub>1c</sub> 7% ( $\leq 53$  mmol/mol).

W związku z powyższym wnioskowane jest następujące wskazanie refundacyjne:

„Cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥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.”

Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 – jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest w innych krajach UE/EFTA w szerszych wskazaniach. **Polska jest od wielu lat jest jedynym krajem UE i EFTA z tak bardzo ograniczonym wskazaniem refundacyjnym** - pozostałe kraje UE/EFTA (za wyjątkiem jeszcze Słowacji) mają refundację już od etapu połączenia z metforminą lub nawet szerzej, tj. zgodnie z CHPL od monoterapii (bez ograniczeń). Według ChPL i wytycznych klinicznych PTD flozyny mogą być stosowane w monoterapii, tj. nawet przed włączeniem metforminy i niezależnie od poziomu HbA<sub>1c</sub>, podczas gdy w Polsce refundowane są tylko w terapii trójlekowej lub jako dodanie do insuliny przy z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% - patrz tabela poniżej. Pomimo **najwęższej refundacji w Polsce** wnioskowane wskazanie stanowi **kompromis** - wersję pośrednią pomiędzy pełnym wskazaniem refundacyjnym czy rekomendacjami klinicznymi PTD a obecnym wskazaniem refundacyjnym. Potwierdzone badaniem DECLARE-TIMI 58 dodatkowe korzyści kardiologiczne, tylko wzmacniają wartość kliniczną leku.

Obecny wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny opiera się na wynikach z opublikowanego w listopadzie 2018 roku badania randomizowanego DECLARE TIMI-58<sup>103,104,105,106</sup> odnoszącym się do skuteczności dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 ocenianej w ramach twardych punktów końcowych w populacji chorych najbardziej odpowiadających praktyce klinicznej (w porównaniu do innych badań oceniających stosowanie konkretnych inhibitorów SGLT-2). Tym samym badanie dla dapagliflozyny daje najlepsze podstawy do uogólniania wyników z próby klinicznej na warunki praktyki klinicznej.

Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją badania DECLARE-TIMI 58 (chorzy z cukrzycą typu 2 z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub obecnością wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>105</sup>) i jest zgodne ze standardami praktyki klinicznej wskazywanymi w wytycznych.

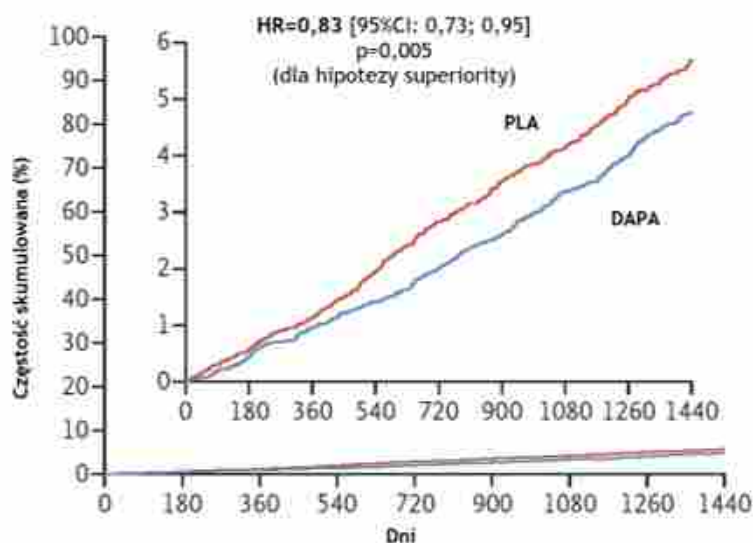
W badaniu DECLARE TIMI-58 porównywano stosowanie DAPA i placebo w  **dodaniu do leczenia hipoglikemizującego (do standardowej terapii) u chorych z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wysokim ryzykiem CV (chorzy w wieku ≥ 55 lat z ≥ 1 tradycyjnym ryzykiem)**.

Zgodnie z wynikami badania DECLARE-TIMI 58 stosowanie dapagliflozyny przyniesie choremu korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja ryzyka o 17%, patrz wykres poniżej), częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz częstości występowania złożonych „nerkowych” punktów końcowych.



Rys. 16. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58.105

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca



Korzyści obserwowane w DECLARE-TIMI 58 w ramach twardych punktów końcowych spowodują zmniejszenie kosztów leczenia, w tym bezpośrednich kosztów związanych z opieką szpitalną i kosztów pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy).

W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ponad trzykrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.), dapagliflozyna oferuje korzyść kliniczną w postaci 27% redukcji częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Dodatkowo, co zostało potwierdzone w wielu wcześniejszych badaniach klinicznych dla dapagliflozyny, „podstawowe” korzyści dla chorego związane z leczeniem hipoglikemizującym, będą obejmować poprawę kontroli glikemii, obniżenie masy ciała i ciśnienia tętniczego.

Analiza w subpopulacji chorych z przebyłym wcześniej zawałem mięśnia sercowego z badania DECLARE-TIMI 58 wykazała większą redukcję ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; MACE) niż w pełnej populacji. W przypadku takiego zawężenia (do chorych po wyłącznie po zawałe serca) oraz próbując zestawiać wyniki z wyniki dla pozostałych leków z tej grupy, wartości HR dla MACE są zbliżone i wskazują na efekty klasy. W subpopulacji po zawałe serca obserwowano redukcję ryzyka MACE dzięki stosowaniu DAPA o 16% (HR=0,84 [95% CI 0,72; 0,99]). Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach chorych wskazują na wysokie korzyści stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu 2 z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Potwierdzeniem korzyść klinicznych z pojedynczych badań jest metaanaliza opublikowana w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT-2 oceniających twarde punkty końcowe (w tym na podstawie badania DECLARE TIMI-58). Wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt nefroprotektyny: zmniejszenie o 11% ryzyka wystąpienia MACE (HR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,96], p=0,0014) oraz zmniejszenie o 45% ryzyka postępu chorób nerek (HR=0,55 [95%CI: 0,48; 0,64], p<0,0001).

Korzyści kliniczne ze stosowania dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu zostały zweryfikowane przez AOTMiT w 2023 r. (Zlecenie nr 105/2023<sup>101</sup>).

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT<sup>3</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 3.2.2. Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2, obecną praktykę kliniczną i status finansowania w Polsce ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia i jego optymalizacja.

Rozszerzenie wskazań dla dapagliflozyny i włączenie nowoczesnego leczenia wcześniej w schemacie terapii cukrzycy, a co za tym idzie zmniejszenie częstości powikłań i kosztów ich leczenia szpitalnego, wpisuje się w projekt Ministerstwa Zdrowia „Odwróconej Piramidy Świadczeń” realizowany od stycznia 2024 r. Celem projektu jest przeniesienia ciężaru realizacji świadczeń z lecznictwa szpitalnego do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz podstawowej opieki zdrowotnej.<sup>2</sup>

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 42. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math> 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny),</li> <li>• zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq</math>40% zmniejszenie EGFR do <math>&lt;</math>60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych),</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny,</li> <li>• hospitalizacje z powodu niewydolności serca,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• udar niedokrwienny,</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,</li> <li>• złożony „nerkowy” punkt końcowy (<math>\geq</math>40% zmniejszenie EGFR do <math>&lt;</math>60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek),</li> <li>• poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),</li> <li>• masa ciała,</li> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP),</li> <li>• rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP);</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• najważniejsze zdarzenia niepożądane,</li> </ul> <p>ciężkie zdarzenia niepożądane występujące z częstością <math>\geq</math> 2% w którymkolwiek ramieniu badania</p>

Kryterium	Charakterystyka
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li><li>• badania wtórne,</li><li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li></ul>

## Aneks 1 Preparaty refundowane w cukrzycy

Tab. 43. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.<sup>87</sup>

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
251.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny										
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	0590999 1096106	125,40	135,43	143,55	160,08	160,08	30%	48,02
<b>Dapagliflozinum</b>	<b>Forxiga, tabl. powł., 10 mg</b>	<b>30 szt.</b>	<b>0590999 0975884</b>	<b>125,40</b>	<b>135,43</b>	<b>143,55</b>	<b>160,08</b>	<b>160,08</b>	<b>30%</b>	<b>48,02</b>
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	0590999 1138509	136,10	146,99	155,81	171,86	149,41	30%	67,27
252.0. Lek przeciwcukrzycowy - agoniści GLP-1										
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	0590999 1219130	156,50	169,02	179,16	197,04	197,04	30%	59,11
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	0590999 1219161	156,50	169,02	179,16	197,04	197,04	30%	59,11
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 3 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	0859401 2697638	156,50	169,02	179,16	197,04	197,04	30%	59,11
Dulaglutidum	Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 4,5 mg	2 wstrzykiwacze po 0,5 ml	0859401 2697645	156,50	169,02	179,16	197,04	197,04	30%	59,11
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+33 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	0590999 1315948	255,30	275,72	292,27	315,07	315,07	30%	94,52
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, roztwór do wstrzykiwań, 100+50 j/ml+mcg/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	0590999 1315924	334,00	360,72	382,36	405,16	394,08	30%	129,30
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,25 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	0590999 1389901	332,50	359,10	380,65	403,45	394,08	30%	127,59
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,5 mg	1 wstrzykiwacz po 1,5 ml	0590999 1389918	332,50	359,10	380,65	403,45	394,08	30%	127,59
Semaglutidum	Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg	1 wstrzykiwacz po 3 ml	0590999 1389956	332,50	359,10	380,65	403,45	394,08	30%	127,59
258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4										
Sitagliptinum	Ansifora, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590181 2162564	19,65	21,22	22,50	29,23	29,23	30%	7,89
Sitagliptinum	Januvia, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590999 0055920	64,50	69,66	73,84	80,57	29,23	30%	60,11

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum	Jazeta, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590999 1480509	19,65	21,22	22,50	29,23	29,23	30%	8,77
Sitagliptinum	Juzina, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590759 4032880	33,00	35,64	37,78	44,51	29,23	30%	24,05
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0599532 7182650	20,55	22,19	23,52	30,25	29,23	30%	9,79
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	0599532 7182667	41,10	44,39	47,06	56,91	56,91	30%	17,07
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0383898 9721473	27,50	29,70	31,48	38,21	29,23	30%	17,75
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	0383898 9721466	13,40	14,47	15,34	19,50	14,62	30%	9,27
Sitagliptinum	Sigletic, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590999 1424558	20,62	22,27	23,61	30,34	29,23	30%	8,40
Sitagliptinum	Simlerid, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590762 6709803	32,50	35,10	37,21	43,94	29,23	30%	23,48
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590999 1421137	20,62	22,27	23,61	30,34	29,23	30%	8,89
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	0590999 1420970	10,31	11,13	11,80	15,96	14,62	30%	5,16
Sitagliptinum	Sitagliptin Aurovitas, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590999 1497477	19,65	21,22	22,50	29,23	29,23	30%	8,77
Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590379 2662263	19,65	21,22	22,50	29,23	29,23	30%	8,77
Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	0590379 2662294	13,50	14,58	15,45	19,61	14,62	30%	9,38
Sitagliptinum	Sitagliptin Medical Valley, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590999 1470883	27,00	29,16	30,91	37,64	29,23	30%	17,18
Sitagliptinum	Sitagliptin STADA, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590999 1481131	20,62	22,27	23,61	30,34	29,23	30%	9,88
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590999 1473174	35,00	37,80	40,07	46,80	29,23	30%	26,34
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	0590999 1473105	17,50	18,90	20,03	24,19	14,62	30%	13,96
Sitagliptinum	Symgliptin, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	0590566 9739351	20,60	22,25	23,59	30,32	29,23	30%	9,86

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Combiodiab, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	0590379 2662270	20,96	22,64	24,00	30,73	29,23	30%	10,27
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100+1000 mg	28 szt.	0590041 1004657	46,60	50,33	53,35	60,08	29,23	30%	35,66
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	56 szt.	0590041 1003551	46,60	50,33	53,35	60,08	29,23	30%	35,66
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+500 mg	56 szt.	0590041 1002998	46,60	50,33	53,35	60,08	29,23	30%	35,66
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Eprocliv, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	0590762 6709728	32,50	35,10	37,21	43,94	29,23	30%	23,48
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	0590999 1483739	35,00	37,80	40,07	46,80	29,23	30%	26,34
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	0590999 1483647	31,40	33,91	35,94	42,67	29,23	30%	22,21
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Janumet, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	0590999 0929771	64,50	69,66	73,84	80,57	29,23	30%	60,11
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	0590759 4033207	33,00	35,64	37,78	44,75	31,32	30%	22,83
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	0590759 4033139	31,00	33,48	35,49	42,46	31,32	30%	20,54
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Lonamo Duo, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	0599532 7182704	30,70	33,16	35,14	41,87	29,23	30%	21,41
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Lonamo Duo, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	0599532 7182698	30,70	33,16	35,14	41,87	29,23	30%	21,41
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	0383898 9744557	27,98	30,22	32,03	38,76	29,23	30%	18,30

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsi, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	0383898 9744571	27,98	30,22	32,03	38,76	29,23	30%	18,30
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax Combi, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	0590999 1483265	37,50	40,50	42,93	49,90	31,32	30%	27,98
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax 5R Combi, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	60 szt.	0590999 1488659	53,78	58,08	61,57	68,54	31,32	30%	41,96
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	0590999 1451172	20,98	22,66	24,02	30,75	29,23	30%	8,75
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	0590999 1451042	20,98	22,66	24,02	30,75	29,23	30%	8,75
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Symetlip, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	0590566 9739689	20,96	22,64	24,00	30,73	29,23	30%	10,27
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Symetlip, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	0590566 9739597	20,96	22,64	24,00	30,73	29,23	30%	10,27
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	0590181 2162076	30,00	32,40	34,34	41,07	29,23	30%	20,61
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	0761342 1058876	55,53	59,97	63,57	67,73	14,62	30%	57,50
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	0761342 1058883	111,10	119,99	127,19	133,92	29,23	30%	113,46
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	28 szt.	0590999 1492724	15,00	16,20	17,17	21,33	14,62	30%	11,10
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	56 szt.	0590999 1492731	30,00	32,40	34,34	41,07	29,23	30%	20,61
Vildagliptinum	Glypviso, tabl., 50 mg	60 szt.	0590999 1372385	29,98	32,38	34,32	41,29	31,32	30%	19,37
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	28 szt.	0590999 1457556	10,20	11,02	11,67	15,83	14,62	30%	5,60
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	56 szt.	0590999 1457570	20,60	22,25	23,59	30,32	29,23	30%	9,86
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	28 szt.	0590999 1401863	10,00	10,80	11,45	15,61	14,62	30%	5,38



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vildagliptinum	Vigliła, tabl., 50 mg	56 szt.	0590999 1401887	20,00	21,60	22,90	29,63	29,23	30%	9,17
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Anvildis Duo, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	0590181 2162434	22,48	24,28	25,74	32,71	31,32	30%	10,79
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Anvildis Duo, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	0590181 2162403	22,48	24,28	25,74	32,71	31,32	30%	10,79
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Gliptivil Combo, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	0590999 1496999	22,47	24,27	25,73	32,70	31,32	30%	10,78
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Gliptivil Combo, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	0590999 1496975	22,47	24,27	25,73	32,70	31,32	30%	10,78
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Vimetso, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	0383898 9736248	29,98	32,38	34,32	41,29	31,32	30%	19,37
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Vimetso, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	0383898 9736255	29,98	32,38	34,32	41,29	31,32	30%	19,37
14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej										
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	0590999 1378059	61,00	65,88	69,83	80,99	67,19	ryczałt	17,00
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 1306298	101,00	109,08	115,62	129,32	100,78	ryczałt	32,54
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrz., 100 j/ml	10 wstrz. po 3 ml	0590999 1429171	160,43	173,26	183,66	201,40	201,40	ryczałt	8,00
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0879915	106,00	114,48	121,35	135,05	100,78	ryczałt	38,27
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0614981	106,00	114,48	121,35	135,05	100,78	ryczałt	38,27
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol. po 10 ml	0590999 1369668	61,00	65,88	69,83	80,99	67,19	ryczałt	17,00
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0451814	102,90	111,13	117,80	131,50	100,78	ryczałt	34,72
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol. po 10 ml	0590999 0008483	65,00	70,20	74,41	85,57	67,19	ryczałt	21,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0008575	99,50	107,46	113,91	127,61	100,78	ryczałt	30,83
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	0590999 0617197	100,00	108,00	114,48	128,18	100,78	ryczałt	31,40
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0237920	72,66	78,47	83,18	96,88	96,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł. po 3 ml	0590999 0958566	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0853113	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł. po 3 ml	0590999 0958573	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0853311	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł. po 3 ml	0590999 0958580	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0853519	79,23	85,57	90,70	104,40	100,78	ryczałt	6,48
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł. po 3 ml	0590999 0958597	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0852413	79,23	85,57	90,70	104,40	100,78	ryczałt	6,48
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł. po 3 ml	0590999 0958603	146,80	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0852116	79,23	85,57	90,70	104,40	100,78	ryczałt	6,48
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0246014	76,17	82,26	87,20	100,90	100,78	ryczałt	4,12
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0246717	76,17	82,26	87,20	100,90	100,78	ryczałt	4,12
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0247011	76,17	82,26	87,20	100,90	100,78	ryczałt	4,12
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0348923	72,66	78,47	83,18	96,88	96,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0238323	72,66	78,47	83,18	96,88	96,88	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml	0590999 0348121	72,66	78,47	83,18	96,88	96,88	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 1022921	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 1023027	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 1023126	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 1023324	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 1022525	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 1022822	76,07	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 0692422	106,20	114,70	121,58	135,28	100,78	ryczałt	38,50
Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 0455010	106,81	115,35	122,28	135,98	100,78	ryczałt	39,20
Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	0590999 0455614	106,81	115,35	122,28	135,98	100,78	ryczałt	39,20
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	0590999 1333553	160,21	173,03	183,41	201,15	201,15	ryczałt	8,00
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	0590999 0005536	157,41	170,00	180,20	197,94	197,94	ryczałt	8,00
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	0590767 7973123	78,00	84,24	89,29	102,99	100,78	ryczałt	6,21
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	0599988 5490165	157,41	170,00	180,20	197,94	197,94	ryczałt	8,00
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny										
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł.po 3 ml	0571224 9124441	333,00	359,64	381,22	402,12	309,91	30%	185,18
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	0590999 1371562	137,75	148,77	157,70	174,28	154,96	30%	65,81
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	0590999 0005741	166,50	179,82	190,61	207,19	154,96	30%	98,72
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	0590999 1201982	252,45	272,65	289,01	309,91	309,91	30%	92,97
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkł.dów po 3 ml	0590999 0895717	157,00	169,56	179,73	196,31	154,96	30%	87,84

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	0590999 0617555	157,00	169,56	179,73	196,31	154,96	30%	87,84
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	0590999 1231538	445,50	481,14	510,01	534,88	464,87	30%	209,47
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina										
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	0590999 0765423	5,00	5,40	5,94	8,36	7,79	ryczałt	3,77
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	0590999 0765430	8,70	9,40	9,96	14,27	14,27	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	0590379 2661600	12,15	13,12	13,91	19,69	19,69	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	0590999 0765379	2,40	2,59	3,13	4,51	3,89	ryczałt	3,82
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	0590999 0765386	4,35	4,70	5,24	7,66	7,66	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	0590379 2661563	6,08	6,57	7,11	10,56	10,56	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	0590999 0765393	4,00	4,32	4,86	6,97	6,62	ryczałt	3,55
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	0590999 0765409	7,50	8,10	8,64	12,50	12,50	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	0590379 2661587	10,33	11,16	11,83	16,95	16,95	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	0590999 1395322	12,30	13,28	14,08	16,50	7,79	ryczałt	11,91
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	0590999 1395339	24,60	26,57	28,17	32,48	15,57	ryczałt	20,11
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	0590999 1395278	22,50	24,30	25,76	30,07	15,57	ryczałt	17,70
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	0590999 1395247	6,84	7,39	7,93	9,31	3,89	ryczałt	8,62
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	0590999 1395254	12,95	13,99	14,83	17,25	7,79	ryczałt	12,66
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	0590999 1395261	17,00	18,36	19,46	22,91	11,68	ryczałt	14,43
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	0590999 1395285	9,75	10,53	11,17	13,07	5,84	ryczałt	10,43

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	0590999 1395292	18,05	19,49	20,66	24,11	11,68	ryczałt	15,63
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	0590999 1454722	14,62	15,79	16,74	21,05	15,57	ryczałt	8,68
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	0590999 1454654	7,31	7,89	8,43	10,85	7,79	ryczałt	6,26
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	0590999 1454708	10,97	11,85	12,56	16,01	11,68	ryczałt	7,53
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	0761342 1049331	35,83	38,70	41,02	47,92	31,14	ryczałt	23,18
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	0761342 1049317	8,96	9,68	10,26	12,68	7,79	ryczałt	8,09
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	0761342 1049324	17,91	19,34	20,50	24,81	15,57	ryczałt	12,44
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	0761342 1049270	17,91	19,34	20,50	24,81	15,57	ryczałt	12,44
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	0761342 1049256	4,48	4,84	5,38	6,76	3,89	ryczałt	6,07
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	0761342 1049263	8,96	9,68	10,26	12,68	7,79	ryczałt	8,09
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	0761342 1049300	26,87	29,02	30,76	36,54	23,36	ryczałt	17,98
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	0761342 1049287	6,71	7,25	7,79	9,69	5,84	ryczałt	7,05
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	0761342 1049294	13,44	14,52	15,39	18,84	11,68	ryczałt	10,36
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	0590306 0614444	20,66	22,31	23,65	30,55	30,55	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	0590306 0614444	20,66	22,31	23,65	30,55	30,55	30%	9,17
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	0590999 0078974	5,23	5,65	6,19	8,61	7,79	ryczałt	4,02
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	0590999 0078974	5,23	5,65	6,19	8,61	7,79	30%	3,16
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	0590999 0078981	10,98	11,86	12,57	16,88	15,57	ryczałt	4,51
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	0590999 0078981	10,98	11,86	12,57	16,88	15,57	30%	5,98

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	0590999 0078998	15,87	17,14	18,17	23,95	23,36	ryczałt	5,39
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	0590999 0078998	15,87	17,14	18,17	23,95	23,36	30%	7,60
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	0590306 0614406	10,33	11,16	11,83	16,14	15,57	ryczałt	3,77
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	0590306 0614406	10,33	11,16	11,83	16,14	15,57	30%	5,24
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	0590999 0078943	2,97	3,21	3,75	5,13	3,89	ryczałt	4,44
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	0590999 0078943	2,97	3,21	3,75	5,13	3,89	30%	2,41
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	0590999 0078950	5,93	6,40	6,94	9,36	7,79	ryczałt	4,77
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	0590999 0078950	5,93	6,40	6,94	9,36	7,79	30%	3,91
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	0590999 0078967	7,93	8,56	9,10	12,55	11,68	ryczałt	4,07
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	0590999 0078967	7,93	8,56	9,10	12,55	11,68	30%	4,37
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	0590306 0614420	17,56	18,96	20,10	26,47	26,47	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	0590306 0614420	17,56	18,96	20,10	26,47	26,47	30%	7,94
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	0590999 0079001	4,39	4,74	5,28	7,39	6,62	ryczałt	3,97
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	0590999 0079025	8,79	9,49	10,07	13,93	13,24	ryczałt	3,89
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	0590999 0079032	13,50	14,58	15,45	20,57	19,85	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	0590999 0789306	8,80	9,50	10,08	13,94	13,24	ryczałt	3,90
Metformini hydrochloridum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	0590999 0717248	5,25	5,67	6,21	8,63	7,79	ryczałt	4,04
Metformini hydrochloridum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	0590999 0789276	3,69	3,99	4,53	5,91	3,89	ryczałt	5,22
Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	0590999 0789290	5,10	5,51	6,05	8,16	6,62	ryczałt	4,74

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	0590999 0864461	28,74	31,04	32,90	37,21	15,57	ryczałt	24,84
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	0590999 0624751	6,85	7,40	7,94	9,32	3,89	ryczałt	8,63
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist. po 15 szt.)	0590999 0624768	14,37	15,52	16,45	18,87	7,79	ryczałt	14,28
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	0590999 0213429	10,28	11,10	11,77	13,67	5,84	ryczałt	11,03
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	0590999 0213436	21,55	23,27	24,67	28,12	11,68	ryczałt	19,64
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	0590999 1425845	18,90	20,41	21,63	28,53	28,53	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	0590999 1252069	20,00	21,60	22,90	29,80	29,80	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	0590999 0053056	5,29	5,71	6,25	8,67	7,79	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	0590999 1425821	9,40	10,15	10,76	15,07	15,07	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	0590999 0933181	10,35	11,18	11,85	16,16	15,57	ryczałt	3,79
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	0590999 0933198	15,59	16,84	17,85	23,63	23,36	ryczałt	5,07
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	0590999 0126316	3,51	3,79	4,33	5,71	3,89	ryczałt	4,52
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	0590999 0126316	3,51	3,79	4,33	5,71	3,89	30%	2,69
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	0590999 0935253	7,02	7,58	8,12	10,54	7,79	ryczałt	5,36
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	0590999 0935253	7,02	7,58	8,12	10,54	7,79	30%	4,58
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	0590999 0450718	4,89	5,28	5,82	7,93	6,62	ryczałt	4,06
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	0590999 0935260	9,69	10,47	11,09	14,95	13,24	ryczałt	4,42
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	0590999 0935277	14,54	15,70	16,64	21,76	19,85	ryczałt	5,39
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	0590999 1404918	10,80	11,66	12,37	14,79	7,79	ryczałt	10,20

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	0590999 1404925	21,50	23,22	24,61	28,92	15,57	ryczałt	16,55
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	0590999 0652112	7,00	7,56	8,10	9,48	3,89	ryczałt	8,79
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	0590999 0933167	14,11	15,24	16,16	18,58	7,79	ryczałt	13,99
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	0590999 0933174	21,17	22,86	24,24	27,69	11,68	ryczałt	19,21
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	0590999 1404895	8,35	9,02	9,56	11,46	5,84	ryczałt	8,82
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	0590999 1404901	16,70	18,04	19,12	22,57	11,68	ryczałt	14,09
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	0590999 0705894	4,05	4,37	4,91	7,33	7,33	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	0590999 0705474	2,17	2,34	2,88	4,26	3,89	ryczałt	3,57
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	0590999 0705726	3,44	3,72	4,26	6,37	6,37	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	0590999 1196110	14,62	15,79	16,74	21,05	15,57	ryczałt	8,68
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	0590999 1195977	7,31	7,89	8,43	10,85	7,79	ryczałt	6,26
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	0590999 1196042	10,97	11,85	12,56	16,01	11,68	ryczałt	7,53
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	0590999 0221028	20,70	22,36	23,70	30,60	30,60	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	0590999 0220984	5,18	5,59	6,13	8,55	7,79	ryczałt	3,96
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	0590999 0220991	10,35	11,18	11,85	16,16	15,57	ryczałt	3,79
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	0590999 0221004	15,53	16,77	17,78	23,56	23,36	ryczałt	5,00
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	0590999 0457236	10,36	11,19	11,86	16,17	15,57	ryczałt	3,80
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	0590999 0457212	2,95	3,19	3,73	5,11	3,89	ryczałt	4,42
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	0590999 0457229	5,18	5,59	6,13	8,55	7,79	ryczałt	3,96



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	04013054024331	7,77	8,39	8,93	12,38	11,68	ryczałt	3,90
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909990457335	17,66	19,07	20,22	26,59	26,47	ryczałt	5,56
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990457311	4,40	4,75	5,29	7,40	6,62	ryczałt	3,98
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348	13,25	14,31	15,17	20,29	19,85	ryczałt	4,52
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585	41,40	44,71	47,39	54,29	31,14	ryczałt	29,55
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554	10,35	11,18	11,85	14,27	7,79	ryczałt	9,68
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462	21,63	23,36	24,76	29,07	15,57	ryczałt	16,70
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431	5,36	5,79	6,33	7,71	3,89	ryczałt	7,02
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516	31,05	33,53	35,54	41,32	23,36	ryczałt	22,76
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486	7,76	8,38	8,92	10,82	5,84	ryczałt	8,18
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756	10,87	11,74	12,44	14,86	7,79	ryczałt	10,27
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991271763	21,75	23,49	24,90	29,21	15,57	ryczałt	16,84
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695	5,45	5,89	6,43	7,81	3,89	ryczałt	7,12
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991271701	10,90	11,77	12,47	14,89	7,79	ryczałt	10,30
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732	8,17	8,82	9,36	11,26	5,84	ryczałt	8,62
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991271749	16,34	17,65	18,71	22,16	11,68	ryczałt	13,68
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991488413	18,90	20,41	21,63	28,53	28,53	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909991488345	4,73	5,11	5,65	8,07	7,79	ryczałt	3,48
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991488376	9,45	10,21	10,82	15,13	15,13	ryczałt	3,20

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	0590999 1488390	14,18	15,31	16,23	22,01	22,01	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	0590999 1488161	9,45	10,21	10,82	15,13	15,13	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	0590999 1488086	2,36	2,55	3,09	4,47	3,89	ryczałt	3,78
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	0590999 1488116	4,73	5,11	5,65	8,07	7,79	ryczałt	3,48
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	0590999 1488147	7,09	7,66	8,20	11,65	11,65	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	0590999 1488291	16,07	17,36	18,39	24,76	24,76	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	0590999 1488215	4,02	4,34	4,88	6,99	6,62	ryczałt	3,57
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	0590999 1488253	8,03	8,67	9,21	13,07	13,07	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	0590999 1488277	12,05	13,01	13,79	18,91	18,91	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	0590999 1453558	8,62	9,31	9,87	12,29	7,79	ryczałt	7,70
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	0590999 1453572	17,24	18,62	19,73	24,04	15,57	ryczałt	11,67
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	0590999 1453497	4,31	4,65	5,19	6,57	3,89	ryczałt	5,88
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	0590999 1453473	8,62	9,31	9,87	12,29	7,79	ryczałt	7,70
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	0590999 1453510	6,47	6,99	7,53	9,43	5,84	ryczałt	6,79
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	0590999 1453534	12,94	13,98	14,82	18,27	11,68	ryczałt	9,79
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika										
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	0590999 1267155	8,00	8,64	9,18	12,09	9,83	ryczałt	5,46
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	0590999 1267162	8,00	8,64	9,18	12,09	9,83	ryczałt	5,46
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	0590999 0359912	7,95	8,59	9,13	11,19	6,55	ryczałt	7,84

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	0590999 1216023	8,00	8,64	9,18	12,09	9,83	ryczałt	5,46
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	0590999 0443017	19,25	20,79	22,04	24,95	9,83	ryczałt	16,49
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	0590999 0911127	12,25	13,23	14,03	16,94	9,83	ryczałt	10,31
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	0590999 0647224	11,10	11,99	12,71	15,62	9,83	ryczałt	8,99
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	0590999 0647231	16,65	17,98	19,06	23,16	14,74	ryczałt	13,22
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	0590999 1056100	10,79	11,65	12,36	15,27	9,83	ryczałt	8,64
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	0590999 1056131	21,57	23,30	24,69	29,70	19,65	ryczałt	16,45
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 szt.	0590999 1267230	17,89	19,32	20,48	24,58	14,74	ryczałt	14,64
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	0590999 1226299	11,10	11,99	12,71	15,62	9,83	ryczałt	8,99
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	0590999 1226305	22,20	23,98	25,41	30,42	19,65	ryczałt	17,17
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	0590999 1291648	8,10	8,75	9,29	12,20	9,83	ryczałt	5,57
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	0590999 1257392	8,86	9,57	10,14	13,05	9,83	ryczałt	6,42
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	0590999 1257408	16,20	17,50	18,54	23,55	19,65	ryczałt	10,30
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	0590999 0744817	4,13	4,46	5,00	6,63	4,91	ryczałt	4,92
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	0590999 0744916	7,20	7,78	8,32	11,23	9,83	ryczałt	4,60
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	0590999 0745012	11,80	12,74	13,51	17,61	14,74	ryczałt	7,67
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	0590999 0745111	11,00	11,88	12,59	17,60	17,60	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	0590999 0566082	3,55	3,83	4,37	6,00	4,91	ryczałt	4,29
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	0590999 0566105	6,15	6,64	7,18	10,09	9,83	ryczałt	3,46

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	0590999 1097615	3,59	3,88	4,42	6,05	4,91	ryczałt	3,91
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	0590999 1097516	7,27	7,85	8,39	11,30	9,83	ryczałt	4,20
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	0590999 1097417	10,69	11,55	12,24	16,34	14,74	ryczałt	5,76
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	0590999 1097318	12,79	13,81	14,64	19,65	19,65	ryczałt	5,76
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	0590999 0337453	2,75	2,97	3,51	5,14	4,91	ryczałt	3,43
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	0590999 0337521	5,50	5,94	6,48	9,39	9,39	ryczałt	3,20
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	0590999 0338078	8,25	8,91	9,45	13,55	13,55	ryczałt	4,80
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	0590999 0338146	10,95	11,83	12,54	17,55	17,55	ryczałt	6,40
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	0590999 0338207	16,70	18,04	19,12	25,76	25,76	ryczałt	9,60
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	0590999 0570348	2,52	2,72	3,26	4,89	4,89	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	0590999 0570355	5,16	5,57	6,11	9,02	9,02	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	0590999 0570362	7,11	7,68	8,22	12,32	12,32	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	0590999 0573196	10,00	10,80	11,45	16,46	16,46	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	0590999 0570379	16,49	17,81	18,88	25,52	25,52	ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	0590999 0791712	9,00	9,72	10,30	11,93	4,91	ryczałt	10,22
17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza										
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	0590999 0893423	12,30	13,28	14,08	18,95	18,95	30%	5,12
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	0590999 0893386	8,70	9,40	9,96	12,77	9,48	30%	5,52
85.0. Hormony trzustki - glukagon										

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	0590999 0693313	47,95	51,79	54,90	65,74	65,74	ryczałt	3,20

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	14
Tab. 2. Refundacja dapagliflozyny w cukrzycy w krajach UE/EFTA (dane Wnioskodawcy). ....	16
Tab. 3. Zakres refundacji flozyn w cukrzycy. ....	17
Tab. 4. Występowanie cukrzycy wśród osób dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS). ....	22
Tab. 5. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce. ....	25
Tab. 6. Oszacowanie rocznej liczebności populacji z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (na podstawie ekstrapolowanych danych z raportu NFZ i danych AOTMiT/SWIAD NFZ). ....	25
Tab. 7. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę wśród dorosłych w Polsce (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach, dane NFZ i GUS). ....	26
Tab. 8. Cukrzyca typu 2 - epidemiologia w Polsce w 2021 r. – chorobowość, zapadalność, zgony (liczba/współczynnik na 100 000 osób). ....	26
Tab. 9. Świadczenia udzielone osobom dorosłym z rozpoznaniem cukrzycy (głównym lub współistniejącym) w latach 2013-2018 w Polsce (na podstawie danych NFZ). ....	27
Tab. 10. Umieralność z powodu cukrzycy w Polsce w 2017 r. ....	27
Tab. 11. Liczba pacjentów (w tys.) i koszt refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z powodu cukrzycy (dorośli) w Polsce (na podstawie danych NFZ). ....	29
Tab. 12. Cukrzyca typu 2 - obciążenie chorobą w Polsce w 2021 r. – DALY, YLL, YLD (liczba/współczynnik na 100 000 osób). ....	29
Tab. 13. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2. ....	32
Tab. 14. Powikłania cukrzycowe. ....	35
Tab. 15. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg PTD 2024. ....	41
Tab. 16. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA 2024. ....	45
Tab. 17. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej wg ESC 2023. ....	52
Tab. 18. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADA i EASD. ....	54
Tab. 19. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg NICE 2022. ....	57
Tab. 20. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg CDA 2020. ....	60
Tab. 21. Postępowanie farmakologiczne w cukrzycy typu 2 wg ADS 2024. ....	64
Tab. 22. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2. ....	68
.....	72
.....	73
.....	74

[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
[REDACTED]	77
[REDACTED]	77
[REDACTED]	78
Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny. ....	80
Tab. 32. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	82
Tab. 33. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo <sup>a</sup> i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. ....	86
Tab. 34. Wnioskowany sposób finansowania. ....	91
Tab. 35. Wnioskowane wskazanie. ....	92
Tab. 36. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga <sup>®</sup> , tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.). ....	94
Tab. 37. Cena dapagliflozyny z RSS (Forxiga <sup>®</sup> , tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.). ....	94
Tab. 38. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2, stan na 25.07.2024 r. ....	95
Tab. 39. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny. ....	102
Tab. 40. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy. ....	111
Tab. 41. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2. ....	139
Tab. 42. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	153
Tab. 43. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy. ....	155

## Spis rysunków

Rys. 1. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach ( <a href="http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca">http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/cukrzyca</a> ). .....	22
Rys. 2. Najczęstsze kombinacje wykupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy, przez dorosłych pacjentów (2018 r.).....	23
Rys. 3. Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą (w tys.) stosujących farmakoterapię - dane NFZ dla lat 2013-2018 ekstrapolowane zgodnie z trendem liniowym na lata 2019-2026. ....	24
Rys. 4. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i rekomendowana terapia przeciwhiperqlikemiczna u pacjentów z cukrzycą typu 2 według ESC. ....	43
Rys. 5. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie. ....	43
Rys. 6. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą i/lub innym lekiem lub lekami. ....	44
Rys. 7. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoaterapii.....	45
Rys. 8. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2024. ....	48
Rys. 9. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z algorytmem AACE 2023. ....	50
Rys. 10. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 z powikłaniami zgodnie z algorytmem AACE 2023. ....	51
Rys. 11. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD (aktualizacja 2023). ....	56
Rys. 12. Terapia przeciwhiperqlikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z algorytmem ADS 2024. ....	65
Rys. 13. Australijski algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2. ....	67
Rys. 14. Reprezentatywność populacji w badaniach DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG i CANVAS w populacji ogólnej. ....	149
Rys. 15. Różnice w populacjach między badaniami DECLARE, EMPA-REG i CANVAS - odsetek chorych z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową. <sup>104,105</sup> .....	149
Rys. 16. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca - DECLARE-TIMI 58.104.....	151



## Piśmiennictwo

- <sup>1</sup> 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*. 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi: 10.1093
- <sup>2</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/odwrocona-piramida-swiadczen> [stan na 20.08.2024 r.].
- <sup>3</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>4</sup> Gajewski P, Solnica B, Sieradzki J. Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy. Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). <http://www.mp.pl/artykuly/1161> [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>5</sup> Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- <sup>6</sup> DeFronzo RA. Od triumwiratu do „złowieszczych oktetu”: nowy model leczenia cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 2009, tom 10, 3, 106-34.
- <sup>7</sup> Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm Pol* 2009;65(6):425-38. [http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6\\_2009/10\\_\\_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10__postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf) [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>8</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Tenth edition 2021. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [stan na 03.06.2024 r.]
- <sup>9</sup> NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [dostęp: 08.08.2023 r.].
- <sup>10</sup> Mp.pl. Diabetologia. <https://diabetologia.mp.pl/wiadomosci/335691,w-polsce-na-cukrzyce-choruje-ok-3-mln-osob> [dostęp: 03.06.2024 r.].
- <sup>11</sup> Podsumowanie Projektu Rozpowszechnienie Cukrzycy i Koszty NFZ oraz pacjenta - A.D. 2017. [https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza\\_cukrzyca\\_raport\\_ko%C5%84cowy.pdf](https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84cowy.pdf) [stan na 05.03.2020 r.]
- <sup>12</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwillo J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Malecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- <sup>13</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Maysiglu (sitalgliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.14.2022. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/118/AWA/118\\_AWA\\_OT.4230.14.2022\\_Maysiglu\\_T2DM\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/118/AWA/118_AWA_OT.4230.14.2022_Maysiglu_T2DM_BIP_REOPTR.pdf) [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>14</sup> World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/) [stan na 04.08.2023 r.]

- <sup>15</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [stan na 20.08.2024 r.]
- <sup>16</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/AWA/014\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_LANTUS\\_2013.03.07.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf) [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>17</sup> Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019 [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>18</sup> World Health Organization. Classifications - ICD-10, <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/> [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>19</sup> World Health Organization. Classifications - ICD-11, <https://icd.who.int/dev11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/465177735> [stan na 03.06.2024 r.]
- <sup>20</sup> Korzeniowska K, Jabłocka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009;2:36-41. [http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901\\_farmacja\\_cukrzyca.pdf](http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf) [stan na 09.08.2023 r.]
- <sup>21</sup> Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. *Przew Lek* 2009; 1: 14-21.
- <sup>22</sup> Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837-53.
- <sup>23</sup> Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- <sup>24</sup> Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Opieka nad Pacjentami z Cukrzycą T2 w Praktyce Lekarza Rodzinnego, <https://www.klrwp.pl/strona/1034/cukrzyca-projekt-2024/pl> [stan na 03.06.2024 r.]
- <sup>25</sup> Health Project Management. Relacje z konferencji: Pacjent z cukrzycą 2024, <https://www.infozdrowie.org/hpm/relacje-z-konferencji/21688,Pacjent-z-cukrzyca-2024.html> [stan na 03.06.2024 r.]
- <sup>26</sup> Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2010, tom 7, nr 3, 118-25.
- <sup>27</sup> Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>28</sup> Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13.
- <sup>29</sup> The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- <sup>30</sup> Garca-Estévez DA1, Araújo-Vilar D, Saavedra-González A, Fiestras-Janeiro G, Cabezas-Cerrato J. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism.* 2004 Nov;53(11):1462-6.

- <sup>31</sup> Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219149.
- <sup>32</sup> Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych- dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2- „Inertia Preventiva”. *Medycyna Metaboliczna*. 2010;14(1):43-8.
- <sup>33</sup> Rozentryt P, wypowiedź eksperta w zakresie chorób wewnętrznych, nefrologii i kardiologii. <https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1449137%2Co-tyle-lat-skraca-zycie-cukrzyca-ekspert-alarmuje.html> [stan na 10.08.2023 r.]
- <sup>34</sup> Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Leczenie cukrzycy typu 2 z wyłączeniem insuliny. *Postępy Nauk Medycznych* 5/2009, s. 355-363.
- <sup>35</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*, 2024; 4 (3-4): 1-155.
- <sup>36</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>
- <sup>37</sup> Samson SL, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
- <sup>38</sup> Max N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- <sup>39</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 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. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.0.22.2023. Data ukończenia: 23 listopada 2023 r.
- <sup>40</sup> Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4.
- <sup>41</sup> Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. [Epub ahead of print]
- <sup>42</sup> Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309.

- <sup>43</sup> 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. PMID: 37192089.
- <sup>44</sup> National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, last updated 29 June 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [stan na 08.08.2023 r.]
- <sup>45</sup> Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1-S325. <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf> [stan na 20.12.2019 r.]
- <sup>46</sup> Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L., et al., Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Can J Diabetes*, 2020, 44(7): 575-591.
- <sup>47</sup> Australian Diabetes Society. Australian type 2 diabetes glycaemic management algorithm. <https://www.diabetessociety.com.au/guideline/australian-t2d-glycaemic-management-algorithm-june-2024/> [stan na 18.06.2014 r.]
- <sup>48</sup> Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. 2020. <https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx> [stan na 02.07.2024 r.].
- <sup>49</sup> Australian Type 2 Diabetes Glycaemic Management Algorithm, <https://www.racgp.org.au/getattachment/2938847a-968c-40bc-b147-df2d651ab508/Australian-type-2-diabetes-management-algorithm.pdf.aspx> [stan na 02.07.2024 r.].
- <sup>50</sup> Teramoto K, Teng TK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CS. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev*. 2022 Aug 4;8:e27.
- <sup>51</sup> Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Oct;14(10):591-602.
- <sup>52</sup> Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-13.
- <sup>53</sup> MacCarthy PA, Kearney MT, Nolan J, et al. Prognosis in heart failure with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:78-9.
- <sup>54</sup> Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
- <sup>55</sup> Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
- <sup>56</sup> Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
- <sup>57</sup> Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-16.
- <sup>58</sup> Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, et al. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med* 2013;126:393-400.

- <sup>59</sup> Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424-31.
- <sup>60</sup> Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* 2014;168:721-30.
- <sup>61</sup> Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
- <sup>62</sup> Alehagen U, Benson L, Edner M, et al. Association Between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of  $\geq 50$ . *Circ Heart Fail* 2015;8:862-70.
- <sup>63</sup> Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Wożakowska-Kaplon B, Opolski G, Ponikowski P, Poloński L, Szelemiej R, Juszczyk Z, Mirek-Bryniarska E, Drożdż J. Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Kardiol Pol.* 2013;71(3):234-40.
- <sup>64</sup> McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drożdż J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- <sup>65</sup> Jhund PS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1956-1964. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4. Epub 2022 Aug 27.
- <sup>66</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu dorosłych z przewlekłą niewydolnością serca. Analiza kliniczna. Warszawa, 2023.
- <sup>67</sup> 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.
- <sup>68</sup> Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq 200$  mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/181/AWA/181\\_AWA\\_4230\\_22\\_2021\\_%20Forxiga\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/181/AWA/181_AWA_4230_22_2021_%20Forxiga_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 29.07.2024 r.]
- <sup>69</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.
- <sup>70</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2023.
- <sup>71</sup> Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

- <sup>72</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Dapagliflozyna, Zlecenie nr 68/2020, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6659-68-2020-zlc> [stan na 25.07.2023 r.].
- <sup>73</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Dapagliflozyna, Zlecenie nr 105/2023, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc> [stan na 20.06.2024 r.].
- <sup>74</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Ozempic, Zlecenie nr 56/2019, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc> [stan na 18.07.2023 r.].
- <sup>75</sup> European Medicines Agency. Forxiga. Charakterystyka Produktu Leczniczego, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf) [stan na 28.05.2024 r.].
- <sup>76</sup> Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, [https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408\\_u.htm](https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm) [stan na 28.05.2024 r.].
- <sup>77</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf> [stan na 28.05.2024 r.].
- <sup>78</sup> WHO ATC/DDD Index. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [stan na 28.05.2024 r.].
- <sup>79</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii”.
- <sup>80</sup> Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- <sup>81</sup> Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.
- <sup>82</sup> Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Eriksson JW, Norhammar A, Bodegard J, Birkeland KI. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20(2):344-351.

<sup>83</sup> Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun;19(6):831-841.

<sup>84</sup> Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq$ 8%.

<sup>85</sup> Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym.

<sup>86</sup> Rekomendacja nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, 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  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

<sup>87</sup> 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. [dostęp: 19.06.2024 r.].

<sup>88</sup> 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 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. Dz.U. 2023 poz. 2345.

<sup>89</sup> Zlecenie MZ nr 125/2014. Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. EAN 5909990055920. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].

<sup>90</sup> Zlecenie MZ nr 118/2022. Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. kod GTIN: 03838989721473. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].

<sup>91</sup> Zlecenie MZ nr 116/2022. Glypviso (wildagliptyna), tabletki, 50 mg, 60 tabl. kod GTIN: 05909991372385. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].

<sup>92</sup> Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun 19;10:389. doi: 10.3389/fendo.2019.00389. PMID: 31275246; PMCID: PMC6593043.

<sup>93</sup> Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;23(4):479-86. doi: 10.1016/j.beem.2009.03.004. PMID: 19748065.

---

- <sup>94</sup> Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- <sup>95</sup> Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23.
- <sup>96</sup> Czupryniak L, Nieznaj M, Szymańska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M. Wpływ insulinoterapii na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2. Czy należy obawiać się leczenia insuliną osób otyłych? *Przew Lek*. 2008;3:35-38.
- <sup>97</sup> Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek*. 2000;7:90-97.
- <sup>98</sup> Zlecenie MZ nr 144/2013. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 590999097584. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].
- <sup>99</sup> Zlecenie MZ nr 240/2014. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].
- <sup>100</sup> Zlecenie MZ nr 36/2019. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.08.2023 r.].
- <sup>101</sup> Zlecenie MZ nr 105./2023. Forxiga, Dapagliflozinum, tabl. powl., 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 24.06.2024 r.].
- <sup>102</sup> Wittbrodt E. T, Eudicone J. M., Bell K. F., Enhoffer D. M., Latham K., Green J. B., Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population, *Am J Manag Care*, 2018 Apr;24(8 Suppl):S138-S145.
- <sup>103</sup> AstraZeneca. Farxiga achieved a positive result in the Phase III DECLARE-TIMI 58 trial, a large cardiovascular outcomes trial in 17,000 patients with type-2 diabetes. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html> [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>104</sup> ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). NCT01730534. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01730534> [stan na 09.08.2023 r.].
- <sup>105</sup> Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7.
- <sup>106</sup> Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217. Epub 2018 Feb 14.