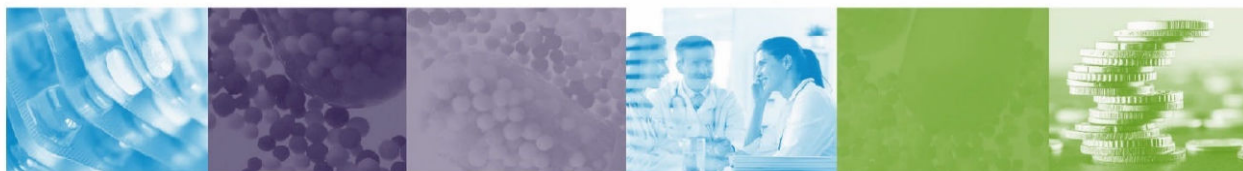


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



TIRZEPATYD (MOUNJARO) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

Wersja 2.00



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 4 grudnia 2024 r.

W dniu 7 stycznia 2025 r. dokument zaktualizowano w zakresie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego.
W dniu 15 września 2025 r. dokument zaktualizowano w zakresie opisu rekomendacji finansowych.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa i merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

Spis treści

1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Epidemiologia	9
2.2.1. Dane światowe	10
2.2.2. Dane dla Polski	12
2.2.3. Liczebność populacji docelowej	15
2.3. Etiopatogeneza	16
2.4. Rozpoznanie	18
2.5. Obraz kliniczny i rokowanie	19
2.6. Leczenie	24
2.6.1. Metody leczenia T2DM	24
2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	30
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	32
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	35
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	40
5. REKOMENDACJE FINANSOWE AGENCJI HTA	44
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO Z UZASADNIENIEM	47
7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	51
Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej	51
Wyniki wstępnej analizy klinicznej	51
Wnioski ze wstępnej analizy klinicznej	55
8. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	62
8.1. Tirzepatyd (Mounjaro)	62
8.2. Semaglutyd (Ozempic)	64
8.3. Dulaglutyd (Trulicity)	66
9. BIBLIOGRAFIA	68
10. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	72
ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE	74
A.1. Status rejestracyjny i refundacyjny	74
ANALIZA WSTĘPNA	82

■	■.....	82
■	■.....	84

Indeks skrótów

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
Agonista PPAR-γ	Agonista receptora jądrowego aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body mass index</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań and Cukrzycą (<i>European Association for the Study Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FPG/FSG	Glukoza na czczo (<i>Fasting plasma/serum glucose</i>)
GIP	Glukozależny polipeptyd insulinotropowy (<i>Glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>)
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
HDL-C	Cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
Inhibitor DPP-4	Inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4inhibitor</i>)
Inhibitor SGLT-2	Inhibitor kotranspertera sodowo-glukozowego 2, in. flozyny
LDL-C	Cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe (<i>Oral Anti-diabetic Drugs</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PPG	Glikemia poposiłkowa (<i>Postprandial glucose</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

- SMBG** Samodzielne monitorowanie glikemii
(*Self-monitored blood glucose*)
- SMC** Skocka agencja HTA
(*Scottish Medicines Consortium*)
- T1DM** Cukrzyca typu 1
(*Type 1 Diabetes Mellitus*)
- T2DM** Cukrzyca typu 2
(*Type 2 Diabetes Mellitus*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Mounjaro (tirzepatyd) w populacji pacjentów:

z cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi,

- z hemoglobiną glikowaną (HbA1c) $\geq 7,5\%$,
- z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index) ≥ 30 kg/m² oraz
- bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu (populacja docelowa).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu rejestracyjnego i refundacyjnego wybranych terapii przeciwcukrzycowych oraz poszczególnych analogów glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania tirzepatyd, lub
6. definicję PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) z uzasadnieniem,
7. wstępną analizę kliniczną.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Cukrzyca typu 2 jest przewlekłą chorobą metaboliczną, cechującą się utrzymującym się wysokim stężeniem glukozy we krwi (hiperglikemia). Przewlekła hiperglikemia wraz z upływem czasu prowadzi do

rozwoju powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia, nefropatia, neuropatia, oraz powikłań makronaczyniowych, w tym w szczególności chorób sercowo-naczyniowych, które prowadzą zarówno do skrócenia długości życia, jak i pogorszenia jego jakości [1]. Dane literaturowe wskazują, że pacjenci z cukrzycą cechują się o 80% wyższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny oraz o 132% – z przyczyn kardiologicznych [2]. W związku ze zmianą stylu życia oraz starzeniem się społeczeństwa, wskaźniki rozpowszechnienia tej choroby w Polsce ciągle wzrastają. W 2021 na cukrzycę typu 2 chorowało ponad 2 mln Polaków, co wskazuje, jak istotny jest to problem z perspektywy zdrowia publicznego [3].

Ponieważ cukrzyca jest chorobą postępującą w czasie, jej leczenie jest utrudnione i wymaga intensyfikacji wraz z rozwojem choroby. W pierwszej kolejności u pacjentów z cukrzycą stosowana jest modyfikacja stylu życia, a następnie włączana jest farmakoterapia – począwszy od monoterapii poprzez doustne leczenie skojarzone aż do wielolekowych schematów leczenia z wykorzystaniem doustnych i podskórnych leków hipoglikemizujących oraz insulinoterapii [1]. Pomimo dostępności na rynku wielu różnych grup leków o odmiennych mechanizmach działania, u wielu pacjentów nie udaje się uzyskać optymalnej kontroli glikemii, leczenie jest słabo tolerowane lub wywołuje nieakceptowalne działania niepożądane, wobec czego konieczne jest poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych. W szczególnie trudnej sytuacji są pacjenci ze współistniejącą otyłością oraz chorobami sercowo-naczyniowymi lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których optymalne leczenie przeciwcukrzycowe powinno sprzyjać nie tylko poprawie parametrów kontroli glikemii, ale również zmniejszeniu masy ciała oraz ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednocześnie dotychczas większość refundowanych grup leków nie wpływa na zmniejszenie masy ciała lub wręcz sprzyja dalszemu przybieraniu na wadze [1].

Tirzepatyd (Mounjaro) jest nowo zarejestrowanym lekiem dla pacjentów z cukrzycą typu 2, o unikalnym mechanizmie działania. Jest on pierwszym preparatem będącym podwójnym, wysoce selektywnym agonistą receptorów dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i glukozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP). Jego działanie stymuluje poposiłkowe wydzielanie insuliny oraz hamuje wydzielanie glukagonu, co pozwala na uzyskanie lepszej kontroli glikemii. Inne mechanizmy działania tirzepatydu obejmują: opóźnienie opróżniania żołądka, oddziaływanie na ośrodki sytości w podwzgórzcu oraz na tkankę tłuszczową, które przyczyniają się do zmniejszenia masy ciała. Dodatkowo, oddziałując na receptory GLP-1 zlokalizowane w naczyniach krwionośnych tirzepatyd może działać wazoprotekcyjnie. W badaniach klinicznych, lek ten wykazywał wysoką skuteczność kliniczną zarówno w odniesieniu do kontroli glikemii, jak i zmniejszenia masy ciała [4].

Zważywszy na rosnący problem cukrzycy w społeczeństwie oraz potrzebę wdrażania coraz to skuteczniejszych opcji terapeutycznych, należy rozważyć możliwość finansowania ze środków publicznych tirzepatydu. Dostępność tego leku dla pacjentów może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów poprzez lepszą kontrolę glikemii i spadek masy ciała, a w długoterminowej perspektywie – ograniczyć koszty związane z leczeniem powikłań cukrzycy i otyłości, zwłaszcza tych związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Refundacja tirzepatydu stanowiłaby krok w stronę efektywnego zarządzania cukrzycą typu 2, zarówno dla pacjentów, jak i systemu opieki zdrowotnej.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Cukrzyca (ICD-10: E10–14) to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się utrzymującym się wysokim stężeniem glukozy we krwi (hiperglikemia), wynikających z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Stan przewlekłej hiperglikemii prowadzi do uszkodzenia, niewydolności lub zaburzenia czynności różnych narządów, a w szczególności nerek, oczu, nerwów, serca i naczyń krwionośnych [1].

Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) w oparciu o kryterium etiologiczne wyróżnia się 4 typy cukrzycy:

- **cukrzycę typu 1** (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*), spowodowaną autoimmunologicznym niszczeniem komórek β trzustki, zwykle prowadząca do bezwzględnego niedoboru insuliny;
- **cukrzycę typu 2** (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), spowodowaną nieautoimmunologiczną i postępującą utratą zdolności komórek β trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny, często na tle insulinooporności i zespołu metabolicznego;
- **określone typy cukrzycy o innych przyczynach**, w tym zespoły cukrzycy monogenowej (np. cukrzyca noworodkowa, cukrzyca typu MODY, choroby zewnątrzwydzielnicze trzustki (np. mukowiscydoza, zapalenie trzustki), cukrzyca polekowa lub indukowana chemicznie (np. wywoływana stosowaniem glikokortykosteroidów, leczeniem przeciwko HIV/AIDS, po przeszczepie narządów);
- **cukrzycę ciążową**, diagnozowaną w drugim lub trzecim trymestrze ciąży i która nie występowała przed ciążą [5].

Ze względu na zakres niniejszego raportu HTA, w dalszych częściach analizy uwzględnione zostaną informacje dotyczące przede wszystkim **cukrzycy typu 2** (ICD-10: E11) [6].

2.2. Epidemiologia

Z uwagi na ograniczoną dostępność danych literaturowych prezentujących wskaźniki epidemiologiczne wyłącznie w analizowanej populacji docelowej, w niniejszym podrozdziale przedstawiono dane epidemiologiczne dla cukrzycy ogółem lub wyłącznie dla T2DM, o ile były one dostępne.

2.2.1. Dane światowe

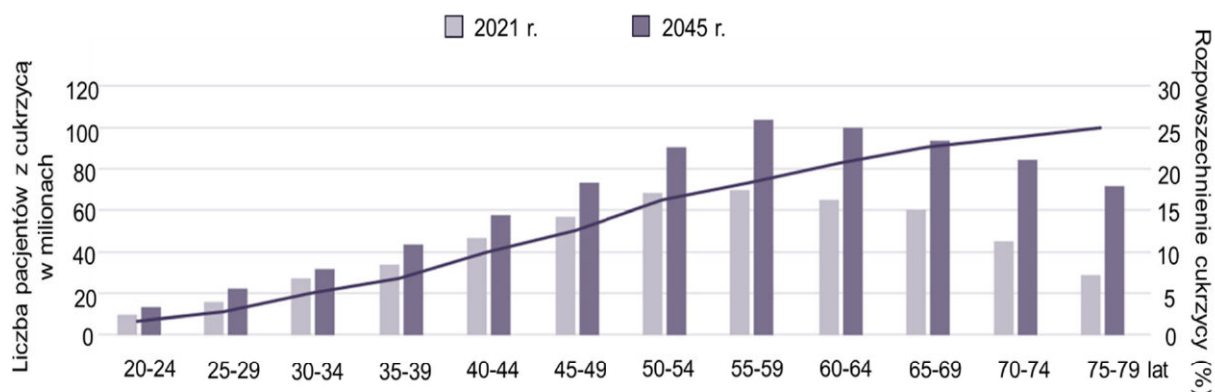
CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*), w 2021 r. na świecie żyło ok. 537 mln dorosłych w wieku 20–79 lat z rozpoznaną cukrzycą, a globalny współczynnik chorobowości wyniósł 10,5%. Najwyższe współczynniki chorobowości w 2021 r. odnotowano w regionie Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej – 16,2%, najniższe natomiast w Afryce – 4,5%. W Europie w 2021 r. na cukrzycę chorowało 61 mln osób w wieku 20–79 lat, z rozpowszechnieniem w populacji 9,2%. U wysokiego odsetka chorych, cukrzyca pozostawała jednak nierozpoznana – problem ten dotyczył w 2021 r. ok. 240 mln osób na świecie (44,7%) i 22 mln Europejczyków (35,7%). Zgodnie z danymi IDF, około 90% wszystkich przypadków cukrzycy stanowi T2DM [7].

Liczba chorych na cukrzycę w skali globalnej dynamicznie wzrasta i prognozuje się, że w 2045 r. na cukrzycę będzie chorowało 783 mln ludzi na świecie, z rozpowszechnieniem w populacji wynoszącym 12,2%. W Europie natomiast przewiduje się, że liczba chorych w 2045 r. wzrośnie do 69 mln (10,4%) [7].

Wykres 1.

Liczba osób z cukrzycą wśród dorosłych (20–79 lat) w poszczególnych grupach wiekowych w 2021 r. i prognozowana chorobowość w 2045 r. [7]



ZAPADALNOŚĆ

W porównaniu do T1DM, dla której zapadalność stanowi standardowo raportowany wskaźnik epidemiologiczny, analogiczne dane dla T2DM są zbierane znacznie rzadziej i ograniczone. Niemniej jednak zgodnie z danymi z raportu IDF, trendy zapadalności na cukrzycę typu 2 istotnie zmieniają się w czasie i różnią się pomiędzy poszczególnymi regionami geograficznymi i gospodarczymi [7].

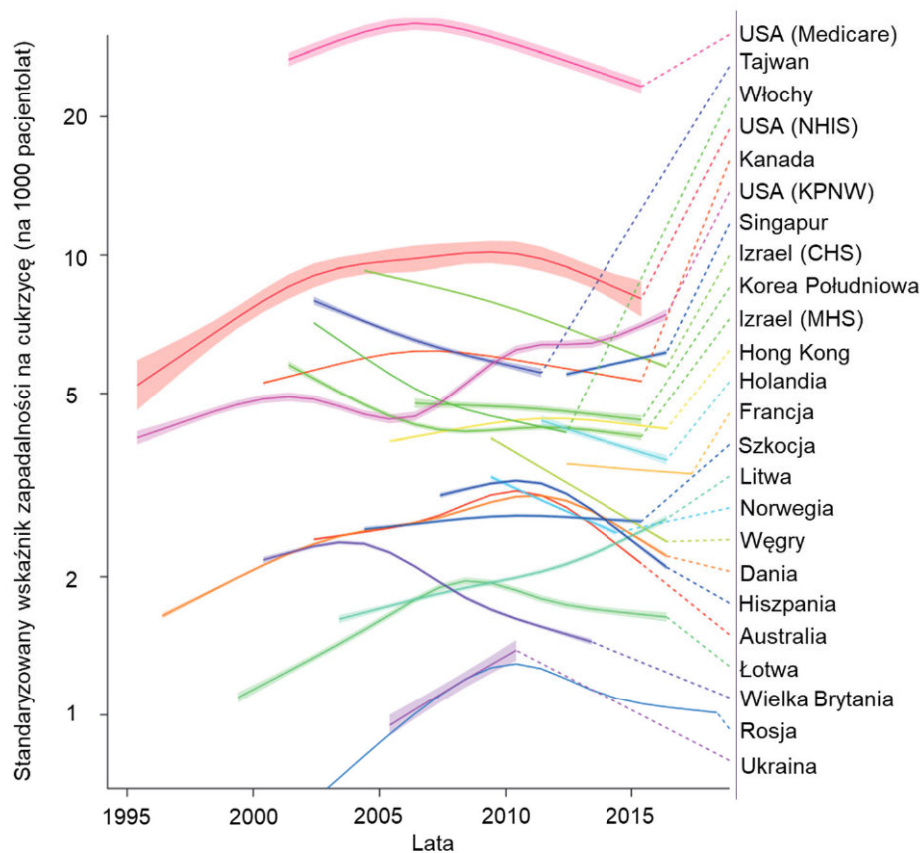
Przeprowadzony w 2019 r. przegląd systematyczny, w ramach którego poszukiwano informacji nt. wskaźników zapadalności w różnych populacjach (m.in. Kanady, Danii, Chin, Finlandii, Niemiec, Izraela, Włoch, Korei, Szwecji, Wielkiej Brytanii, USA) wykazał, że w latach 1960–89, w 36% analizowanych populacji doszło do wzrostu wskaźników zapadalności na T2DM, w 55% utrzymywały się one na stałym

poziomie, natomiast w 9% przypadków raportowano malejący trend. W latach 1990–2005 wskaźniki zapadalności wzrosły w 66% przypadków, były stabilne w 32% i spadły jedynie w przypadku jednej populacji. Z kolei w latach 2006–2014 wzrastający trend odnotowano jedynie w 33% przypadków, podczas gdy stabilizację wskaźników zapadalności lub ich spadek zaobserwowano odpowiednio dla 30% i 36% [8]. Z kolei przeprowadzona w 2021 r. międzynarodowa analiza dla 23 populacji z krajów i regionów wysoko- i średniorozwiniętych, uwzględniająca ponad 22 mln pacjentów, wykazała, że po 2010 r. w 19 populacjach doszło do spadku zapadalności na cukrzycę w zakresie od -1,1% do -10,8%. Jedynie w czterech krajach (Litwa, Singapur, Izrael, USA – dane KPNW) doszło do wzrostu zapadalności na cukrzycę w zakresie od 0,9% do 5,6% (Wykres 2) [9].

Powyższe dane sugerują, że w wielu krajach wysoko rozwiniętych, wskaźniki zapadalności na cukrzycę będą utrzymywać się na stałym poziomie lub spadać, do czego mogło przyczynić się wprowadzenie skutecznych strategii profilaktycznych, ale również wprowadzenie odpowiednich badań przesiewowych oraz zmian w zakresie diagnozowania cukrzycy. Z kolei spodziewany wzrost rozpowszechnienia T2DM, przy jednoczesnym braku zmian w zakresie zapadalności, może być wynikiem poprawy jakości opieki nad pacjentami cukrzycą i wydłużeniem ich przeżycia [7].

Wykres 2.

Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności w poszczególnych krajach w latach 1995–2015 [9]



Standaryzacja opiera się na rocznych wskaźnikach zapadalności specyficznych dla wieku na podstawie oddzielnie dopasowanych modeli kohortowych dla wieku i okresu dla każdego źródła danych i płci. Zacięte obszary reprezentują 95% przedziałów ufności dotyczących trendów częstości występowania. CHS – Clalit Health Services; KPNW – Kaiser Permanente Northwest; MHS – Maccabi Healthcare Services; NHIS – National Health Interview Survey

UMIERALNOŚĆ

IDF podaje, że z powodu cukrzycy i jej powikłań w 2021 r. zmarło na świecie 6,7 mln osób w wieku 20–79 lat, co stanowi przyczynę 12,2% wszystkich zgonów w tym przedziale wiekowym. Aż 32,6% zgonów z powodu cukrzycy dotyczyła osób w wieku produkcyjnym, tj. w wieku poniżej 60 lat. Najwyższą liczbę zgonów z powodu cukrzycy w 2021 r. odnotowano w regionie Zachodniego Pacyfiku (2,3 mln) i w Europie (1,1 mln osób) [7].

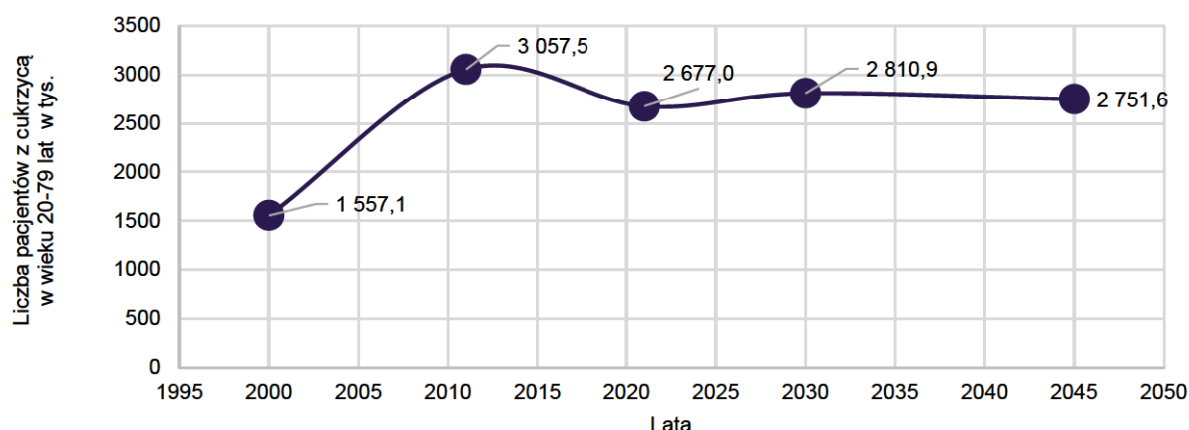
2.2.2. Dane dla Polski

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi z raportu IDF, w 2021 r. w Polsce na cukrzycę chorowało 2,68 mln osób w wieku 20–79 lat (95% CI: 2,27–2,95 mln), ze skorygowanym wiekiem wskaźnikiem chorobowości 6,8%. Według IDF, aż 65,2% chorych pozostaje niezdiagnozowanych. W kolejnych dekadach spodziewany jest wzrost rozpowszechnienia cukrzycy do 7,8% w 2030 r. i 8,5% w 2045 r. (Wykres 3) [10].

Wykres 3.

Liczba pacjentów z cukrzycą w wieku 20–79 lat w Polsce według danych IDF



Z kolei według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w latach 2014–2021 odnotowano systematyczny wzrost liczby pacjentów z rozpoznaną T2DM (ICD-10: E11), tj. od 1,76 mln w 2014 r. do 2,04 mln w 2021 r. Rejestrowana przez NFZ chorobowość T2DM w latach 2014–2021 obejmowała 3,6 mln osób [3, 11] (Tabela 1).

Tabela 1.

Liczba pacjentów z rozpoznaną T2DM (ICD-10: E11) według danych NFZ [3]

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Łącznie 2014-2021
1 766 504	1 810 202	1 862 002	1 900 636	1 930 465	2 030 307	1 981 724	2 039 312	3 612 142

Według nowszych danych, obejmujących lata 2018–2023, chorobowość rejestrowana wszystkich typów cukrzycy u osób dorosłych wynosiła od 2,86 mln w 2018 r. do 3,24 mln w 2023 r., ze współczynnikiem chorobowości 105,14 na 1000 osób (Tabela 2) [12].

Tabela 2.
Chorobowość rejestrowana cukrzycy (ICD-10: E10–E14) u dorosłych w wieku 18 lat – dane NFZ [12]

Chorobowość rejestrowana	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów w mln	2,86	2,97	2,96	3,02	3,10	3,24
Współczynnik na 1 000 osób	90,99	94,36	94,51	96,86	100,71	105,14

Według danych NFZ, liczba dorosłych pacjentów, u których rozpoznano T2DM (ICD-10: E11) i otyłość (ICD-10: E66) wyniosła 101 979 pacjentów w 2018 r., 118 243 pacjentów w 2019 r. i 112 965 pacjentów w 2020 r. [13]. Liczby te jednak wydają się być zaniżone, najpewniej ze względu na rzadkie rozpoznawanie otyłości w dokumentacji medycznej pacjenta. Co potwierdzają dane z badania ARETAEUS 2 [14, 15], w którym wykazano, że wśród chorych z cukrzycą typu 2 choroba otyłościowa występowała u 46–48% pacjentów (co w przeliczeniu na podstawie danych z Tabela 1 odpowiada ok. 1,67–1,73 mln osób w latach 2014–2021).

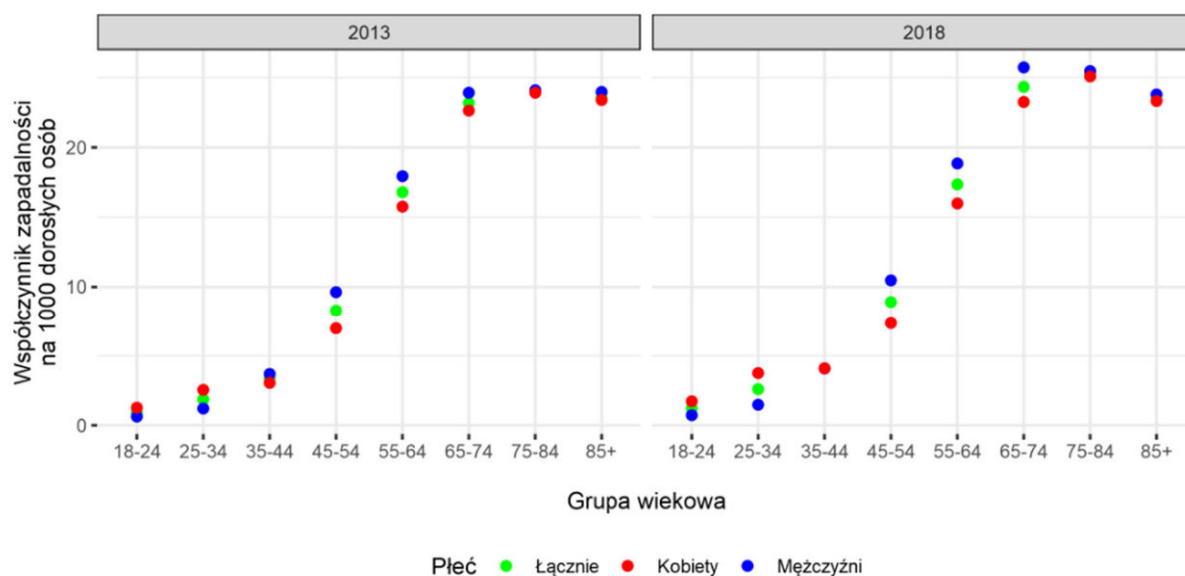
ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2013–2018 roczna liczba nowych zachorowań na cukrzycę u dorosłych wyniosła od 301,4 tys. w 2013 r. do 342,6 tys. w 2018 r. Wskaźnik zapadalności na cukrzycę w populacji dorosłych oszacowano na 9,6 na 1 000 osób w 2013 r. i 10,9 na 1 000 osób w 2018 r. Zachorowalność na cukrzycę była nieco wyższa u kobiet w porównaniu z mężczyznami (Tabela 3). Najwyższą zapadalność odnotowuje się po 65 r.ż. (Wykres 4) [16].

Tabela 3.
Zapadalność na cukrzycę u osób dorosłych w latach 2013–2018 – dane NFZ [16]

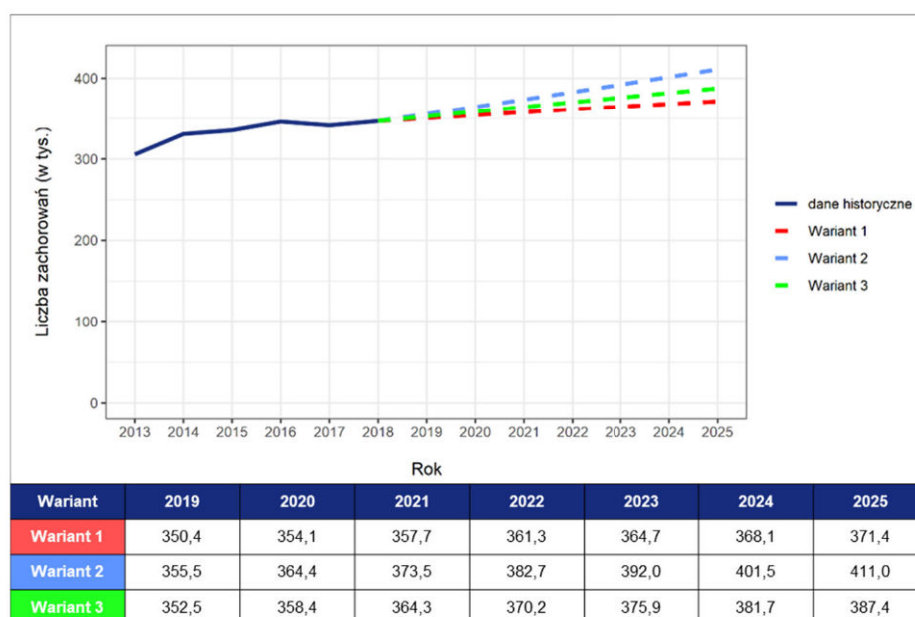
Wskaźnik	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Zachorowalność na cukrzycę w tys.	Ogółem	301,4	326,0	331,3	341,4	342,6
	Mężczyźni	138,4	149,8	153,5	157,2	155,1
	Kobiety	163,0	176,2	177,7	184,2	181,9
Wskaźnik zapadalności na 1 000 dorosłych osób	Ogółem	9,6	10,3	10,5	10,8	10,7
	Mężczyźni	9,2	10,0	10,2	10,4	10,3
	Kobiety	9,9	10,7	10,8	11,2	11,0

Wykres 4.
Wskaźnik zapadalności w latach 2013 i 2018 według grup wiekowych [16]



Według prognoz NFZ z 2019 r., zachorowalność na cukrzycę w latach 2019–2025 będzie systematycznie rosła, osiągając wartość nawet 411 tys. nowych zachorowań wśród osób dorosłych w 2025 r. (Wykres 5) [16]. Najnowsze dane NFZ, obejmujące okres za lata 2018–2023 r., wskazują jednak, że prognozy te były niedoszacowane i już w 2023 r. rozpoznano prawie 446 tys. nowych zachorowań, ze wskaźnikiem zachorowalności 14,49 na 1 000 osób dorosłych (Tabela 4) [3, 13]

Wykres 5.
Prognoza NFZ zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019–2025 [16]



Wariant 1 – demograficzny (wskaźniki zapadalności stałe z poziomu 2018 r., zmiana wyłącznie w oparciu o strukturę demograficzną); wariant 2 – zmiany zapadalności zgodne ze zmianami w latach 2013–2018 r., wariant 3 – zamiany współczynnika zgodne ze zmianami w latach 2017–2018

Tabela 4.

Zapadalność rejestrowana cukrzycy (ICD-10: E10–E14) u dorosłych w wieku 18 lat – dane NFZ [12]

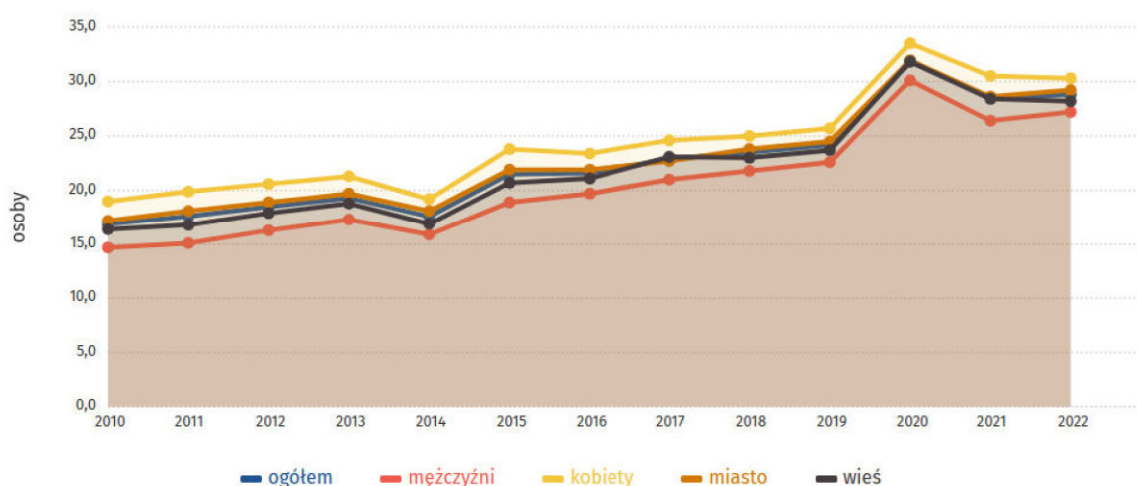
Zapadalność rejestrowana	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów w tys.	342,82	379,01	300,92	381,96	383,89	445,97
Współczynnik na 1 000 osób	10,89	12,06	9,61	12,27	12,46	14,49

UMIERALNOŚĆ

IDF podaje, że liczba zgonów spowodowanych cukrzycą w populacji dorosłych w wieku 20-79 r.ż. wyniosła 5,3 tys. w 2021 r. [10]. Według Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) wskaźniki umieralności z powodu cukrzycy w latach 2010–2022 systematycznie wzrastały. W 2022 r. wskaźnik ten oszacowano na 28,8 na 100 tys. osób w populacji ogólnej. Nieco wyższe wskaźniki umieralności odnotowano wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami (30,3 vs 27,2 na 100 tys.) [17].

Wykres 6.

Liczba zgonów w wyniku cukrzycy na 100 tys. ludności – dane GUS [17]



Wymiar	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
ogółem	16,9	17,6	18,5	19,3	17,6	21,5	21,6	22,9	23,5	24,2	31,9	28,5	28,8
mężczyźni	14,7	15,1	16,3	17,3	15,9	18,9	19,7	21,0	21,8	22,6	30,1	26,4	27,2
kobiety	19,0	19,9	20,6	21,3	19,2	23,8	23,4	24,6	25,0	25,7	33,5	30,5	30,3
miasto	17,2	18,1	18,9	19,7	18,1	21,9	21,9	22,7	23,8	24,5	31,9	28,6	29,2
wieś	16,4	16,8	17,9	18,8	16,9	20,7	21,1	23,1	23,0	23,7	31,8	28,4	28,2

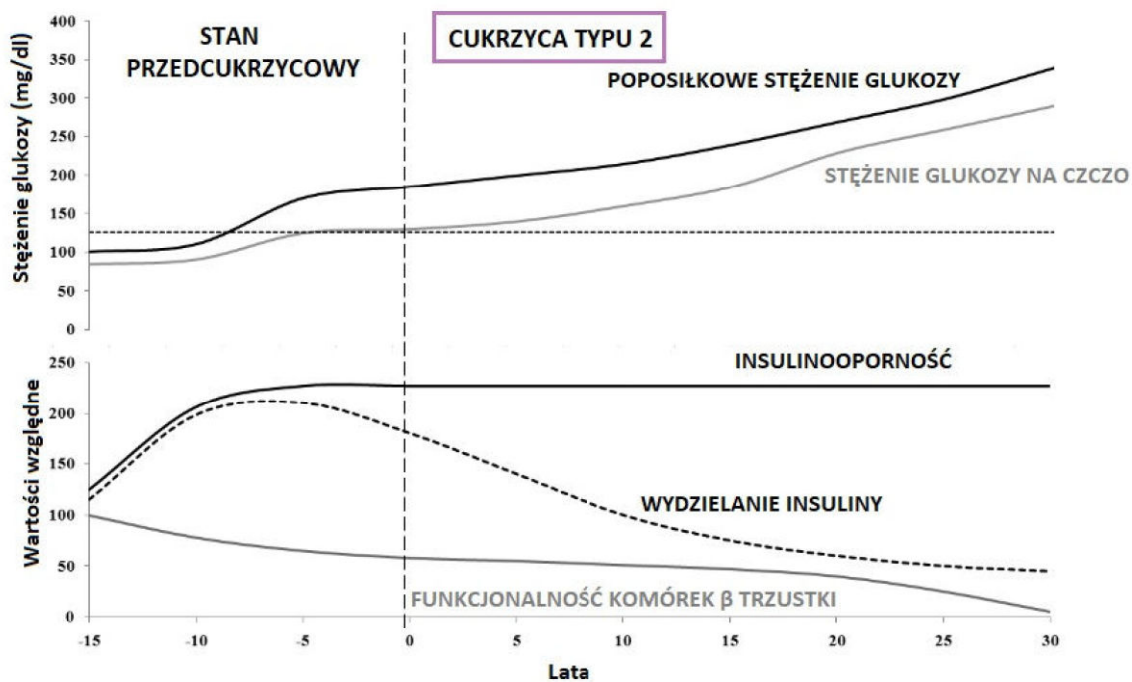
2.2.3. Liczebność populacji docelowej



2.3. Etiopatogeneza

Cukrzyca typu 2 powstaje na skutek dwóch defektów metabolicznych – upośledzenia wydzielania insuliny przez komórki β trzustki oraz spadku wrażliwości na ten hormon w tkankach obwodowych (insulinooporność). Wystąpienie jawnej cukrzycy poprzedza o kilka lat narastająca insulinooporność, w trakcie której spadek wrażliwości komórek w tkankach obwodowych jest kompensowany poprzez zwiększenie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. Zwiększone wydzielanie insuliny stopniowo prowadzi do wyczerpania jej rezerw i załamania metabolizmu glukozy, której konsekwencją jest narastająca hiperglikemia i rozwój cukrzycy (Rysunek 1) [19].

Rysunek 1.
Krzywa przedstawiająca rozwój T2DM [20]



Choć za rozwój insulinooporności i T2DM mogą odpowiadać częściowo czynniki genetyczne (dziedziczenie wielogenowe), decydującą rolę pełnią zwykle uwarunkowania środowiskowe, w tym w głównej mierze otyłość brzuszna, wynikająca z nieprawidłowej diety oraz niskiej aktywności fizycznej. W patomechanizmie rozwoju T2DM, nadmiar kwasów tłuszczowych uwalnianych przez nadmiarową tkankę tłuszczową przyczynia się do zwiększonej oksydacji kwasów tłuszczowych w mięśniach (lipotoksyczność), której konsekwencją jest zahamowanie procesu glikolizy oraz nasilenie glukoneogenezy w wątrobie, co związane jest ze wzrostem stężenia glukozy we krwi i koniecznością kompensacyjnego wydzielania insuliny [19]. Mając na uwadze niniejszy mechanizm, prawidłowe leczenie T2DM powinno uwzględniać nie tylko stosowanie leków hipoglikemizujących, ale również odpowiednie postępowanie nefarmakologiczne lub farmakologiczne, przyczyniające się do zmniejszenia masy ciała i tkanki tłuszczowej [1].

Wśród innych czynników sprzyjających rozwojowi T2DM wymienia się podeszły wiek, płeć, stosowanie używek, a także obecność innych schorzeń i zaburzeń (Tabela 2). Wzrost zachorowań na T2DM wyraźnie koreluje z wiekiem pacjenta, najbardziej narażone są osoby między 50–70 r.ż., ponadto zaobserwowano nieznacznie większą chorobowość u płci męskiej niż u żeńskiej [19–22].

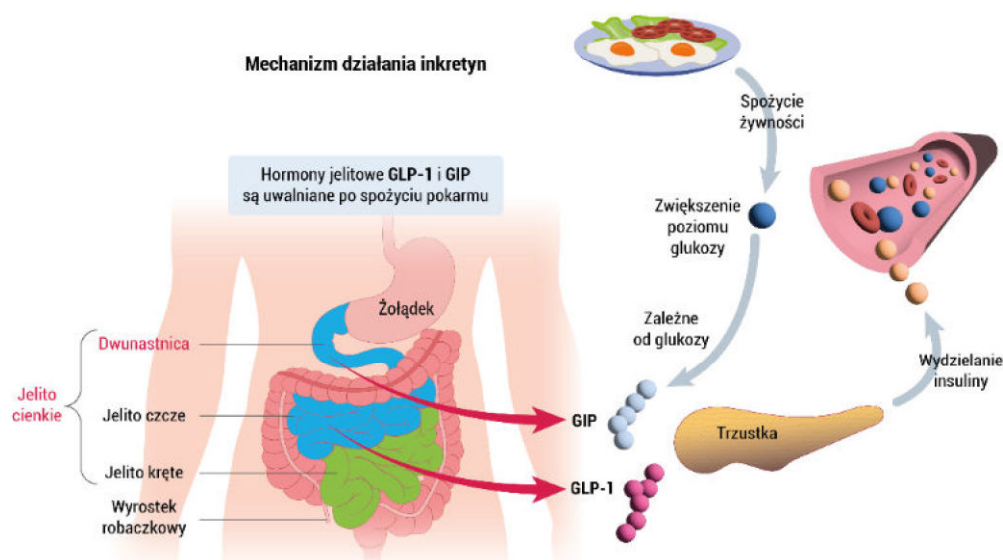
Tabela 5.
Czynniki wpływające na rozwój T2DM [22]

Niepodlegające wpływowi	Podlegające wpływowi
• Podeszły wiek • Płeć (bardziej narażeni mężczyźni) • Pochodzenie z grupy środowiskowej lub etnicznej bardziej narażonej na cukrzycę • T2DM w wywiadzie rodzinnym • Cukrzyca ciążowa w przeszłości	• Nadwaga lub otyłość, w tym otyłość trzewna • Stłuszczenie wątroby • Brak aktywności fizycznej • Zła dieta • Stosowanie używek tj. tytoń, alkohol • Środowisko diabetogenne (zanieczyszczone powietrze, chroniczny hałas) • Leki lub zaburzenia hormonalne • Nadciśnienie • Podwyższony poziom lipidów we krwi • Depresja

Najnowsze badania naukowe wskazują, że w patomechanizmie rozwoju T2DM szczególną rolę odgrywają hormony inkretynowe, do których należą **glukozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP)** oraz **glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1)**. W warunkach fizjologicznych GLP-1 i GIP wydzielane są przez komórki błony śluzowej jelita cienkiego w odpowiedzi na bodźce pokarmowe, a następnie łączą się one ze swoistymi receptorami na powierzchni komórek β trzustki, pobudzając je przez odpowiednie szlaki sygnałowe do produkcji i wydzielania insuliny oraz hamowania wydzielania glukagonu. Uważa się, że u osób zdrowych, prawidłowo funkcjonująca oś jelitowo-trzustkowa jest odpowiedzialna za 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek [22, 23].

U pacjentów z T2DM obserwuje się zmniejszone wydzielanie GLP-1 oraz obniżoną wrażliwość komórek β trzustki na działanie GIP, co prowadzi do niewystarczającej odpowiedzi insulinowej na posiłek i utrzymującej się hiperglikemii. Ponadto, zaburzenia w działaniu hormonów inkretynowych mogą pogłębiać insulinooporność, która jest kluczowym elementem patogenezy T2DM [23]. Z tego względu terapia inkretynowa, z wykorzystaniem leków działających na receptory GLP-1 i GIP, stanowi nową i obiecującą strategię w leczeniu T2DM, poprawiając kontrolę glikemii oraz czynność komórek β trzustki (Rozdz.2.6.1).

Rysunek 2.
Schemat działania GLP-1 i GIP w T2DM [24]



2.4. Rozpoznanie

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), diagnostykę w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić u osób z charakterystycznymi objawami wskazującymi na hiperglikemię (tj. wielomocz, wzmożone pragnienie, utrata masy ciała niewytłumaczona celowym odchudzaniem, osłabienie, senność, zmiany ropne na skórze, stan zapalny narządów moczowo-płciowych) [1].

W przypadku występowania ww. objawów należy wykonać oznaczenie glikemii przygodnej na podstawie badania laboratoryjnego krwi żyłnej. Wynik glikemii ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) stanowi podstawę rozpoznania cukrzycy. Przy braku występowania objawów lub przy występujących objawach z glikemią przygodną < 200 mg/dl, cukrzycę rozpoznaje się na podstawie dwukrotnego oznaczenia glikemii na czczo lub jednorazowego oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Dwukrotny wynik glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/mol) lub HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) świadczą o cukrzycy. W sytuacji uzasadnionego podejrzenia cukrzycy pomimo braku dodatniego wyniku w teście glikemii na czczo lub wynikiem wskazującym na nieprawidłową glikemię na czczo (100–125 mg/dl), należy wykonać doustny test tolerancji glukozy. Glikemia w 120. minucie testu ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/mol) stanowi podstawę rozpoznania cukrzycy (Tabela 6) [1].

Tabela 6.
Zasady rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy wg PTD [1]

Stężenie glukozy w krwi żyłnej oznaczone w laboratorium			Wartość HbA1c oznaczona w laboratorium metodą certyfikowaną w Narodowym Programie Standaryzacji Glikohemoglobiny
Glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi 8-14 h od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy wg WHO	
≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca (gdy występują	70-99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy	-

Stężenie glukozy w krwi żyłnej oznaczone w laboratorium			Wartość HbA1c oznaczona w laboratorium metodą certyfikowaną w Narodowym Programie Standaryzacji Glikohemoglobiny
Glikemia przegodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatniego spożytego posiłku	Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi 8-14 h od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy wg WHO	
objawy hiperglikemii: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)*	100-125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) → nieprawidłowa glikemia na czczo	140-199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy	-
	≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca*	≥200 mg/dl (11,1 mmol/mol) → cukrzyca*	≥6,5% (48 mmol/mol) → cukrzyca*

*Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości; dla glikemii na czczo w celu zdiagnozowania cukrzycy wymagane jest dwukrotne potwierdzenie zaburzeń przy uwzględnieniu czynników niezwiązanych z badaniem np. pora dnia, wysiłek fizyczny, pora ostatniego posiłku.

PTD zwraca uwagę na konieczność wykonywania badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, ze względu na brak występowania objawów hiperglikemii u znaczącego odsetka chorych. Badanie skriningowe należy wykonywać raz na 3 lata u osób powyżej 45. roku życia. Niezależnie od wieku, raz do roku, należy wykonać badanie u osób z grup szczególnego ryzyka rozwoju cukrzycy, tj. u osób: z nadwagą lub otyłością; z cukrzycą występującą w rodzinie; mało aktywnych fizycznie; z grupy środowiskowej/etnicznej częściej narażonej na cukrzycę; ze stanem przedcukrzycowym; nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową lub które urodziły dziecko o masie >4 kg lub z zespołem polycystycznych jajników [1].

2.5. Obraz kliniczny i rokowanie

OBJAWY T2DM

Objawy podmiotowe cukrzycy są nieswoiste, zróżnicowane i związane z typem cukrzycy oraz dynamiką przebiegu choroby. W przypadku T2DM objawy kliniczne występują znacznie rzadziej niż u pacjentów z T1DM. W początkowej fazie T2DM, choroba u większości pacjentów przebiega bezobjawowo, a hiperglikemię wykrywa się przypadkowo w trakcie rutynowych badań diagnostycznych lub przesiewowych. Do typowych objawów cukrzycy w późniejszej fazie choroby należą: wielomocz (poliuria), wzmożone pragnienie (polidypsja), cechy odwodnienia (np. zmniejszenie elastyczności skóry, suchość skóry i błon śluzowych), senność i osłabienie, skłonność do zakażeń skóry i układu moczowego i rzadziej chudnięcie [19].

POWIKŁANIA T2DM

W przebiegu cukrzycy wyróżnia się dwa rodzaje powikłań, które można podzielić na tzw. powikłania wczesne (krótkotrwałe), do których należą epizody hiperglikemii oraz hipoglikemii, a także powikłania późne (przewlekłe) [1, 19].

Powikłania wczesne

Hipoglikemia rozpoznawana jest przy stężeniu glukozy we krwi <70 mg/dl ($<3,9$ mmol/l) i jej charakterystycznymi objawami są zawroty głowy, pocenie się, drżenie, osłabienie, głód, niepokój, błądź, niewyraźne widzenie, trudności w koncentracji. Przyczyną hipoglikemii może być zbyt mała ilość spożytych węglowodanów, zbyt duża aktywność fizyczna oraz stosowane leczenie hipoglikemizujące. Ryzyko hipoglikemii jest wyższe w przypadku stosowania terapii insulinowej oraz pochodnych sulfonilomocznika. Ciężkie epizody hipoglikemii, tj. związane z ciężkim upośledzeniem zdolności poznawczych i wymagająca pomocy osób trzecich, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku lub z chorobą niedokrwienną serca, mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie życia [1].

Do ostrych epizodów hiperglikemicznych należą: kwasica i śpiączka ketonowa, stan hiperglikemiczno-hipermolalny, których wystąpienie związane jest z bezpośrednim zagrożeniem życia (Tabela 1) [1].

Tabela 7.
Charakterystyka ostrych stanów hiperglikemicznych [1]

Charakterystyka	Kwasica ketonowa	Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny	Kwasica mleczanowa
Przyczyna	niedobór insuliny powodujący nadmierną lipolizę i produkcję ciał ketonowych	nagły niedobór insuliny powodujący dysfunkcje gospodarki wodno-elektrolitowej oraz zaburzenia przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej	nasilenie beztlenowej przemiany glukozy wskutek hiperglikemii
Czynniki ryzyka	błędy w insulinoterapii, późne rozpoznanie T1DM, nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, ostre stany zapalne, ciąża, cukrzycowa choroba nerek	opóźnione rozpoznanie lub nieadekwatne leczenie T2DM, udar mózgu, zawał serca, spożycie dużej ilości alkoholu, stosowanie leków moczopędnych	Typ A: wstrząs kardiogeny, ciężkie krwawienie, wstrząs septyczny, ostra lub przewlekła niewydolność oddechowa; Typ B: schorzenia wątroby, choroby rozrostowe, spożycie alkoholu etylowego lub metylowego, biguanidów i salicylanów
Objawy	hiperglikemia, utrata glukozy z moczem, diureza osmotyczna, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, kwasica metaboliczna	hiperglikemia, znaczne odwodnienie, zwiększona osmolalność osocza	stężenie kwasu mlekowego w surowicy >7 mmol/l
Śmiertelność	0,2–2%	15%	~50%

Powikłania późne

Wysokie stężenie glukozy u pacjentów cukrzycą bezpośrednio uszkadza komórki śródbłónka, a także zwiększa stres oksydacyjny w organizmie, wywołując zaburzenia przepływu krwi i przepuszczalności śródbłónka, odkładanie się złogów białkowych pozanaczyniowo oraz tworzenie się zmian zakrzepowych. Opisane powyżej zmiany metaboliczne przyczyniają się do rozwoju przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy, którym zwykle nie udaje się całkowicie zapobiec w wyniku leczenia, ze względu na trudności w osiągnięciu pełnego wyrównania glikemii. Do najczęstszych późnych powikłań należą:

- **powikłania makroangiopatyczne** – związane z przyspieszonym rozwojem miażdżycy, charakteryzującej się występowaniem w młodszy wieku, rozsianymi zmianami w tętnicach

o mniejszej średnicy, upośledzeniem krążenia obocznego, bezbólowym przebiegiem zespołów miażdżycowych (przewlekłego zespołu wieńcowego, choroby tętnic obwodowych);

- **powikłania mikroangiopatyczne** – związane z uszkodzeniem małych naczyń krwionośnych, tj.:
 - **retinopatia cukrzycowa** – spowodowana zaburzeniami mikrokrążenia w siatkówce oka i prowadząca do utraty wzroku,
 - **nefropatia cukrzycowa** – wynikająca z uszkodzenia kłębuszków nerkowych i prowadząca do hiperfiltracji kłębuszkowej i stopniowej progresji do niewydolności nerek,
 - **neuropatia cukrzycowa** – obejmująca szerokie spektrum zaburzeń czynności w nerwów obwodowych, którego najczęstszą postacią jest neuropatia dystalna czuciowo-ruchowa [19, 25, 26].

Inne powikłania cukrzycy obejmują zaćmę, zaburzenia refrakcji, jaskrę krwotoczną wtórną, upośledzenie motoryki gałki ocznej, nawracające zakażenia układu moczowego, martwicę brodawek nerkowych, tubulopatie, a także powikłania kostne, stawowe i skórne. Charakterystycznym następstwem neuropatii oraz miażdżycy tętnic kończyn dolnych w przebiegu cukrzycy, jest tzw. **zespół stopy cukrzycowej**, cechujący się deformacją i owrzodzeniami stopy oraz zmianami zwyrodnieniowymi stawów, często wymagającymi amputacji stopy [25].

Późne powikłania cukrzycy znacząco obniżają jakość życia pacjentów, a także mogą stanowić bezpośrednią przyczynę zgonów, np. w wyniku udaru mózgu czy zawału serca [1].

ROKOWANIE W T2DM

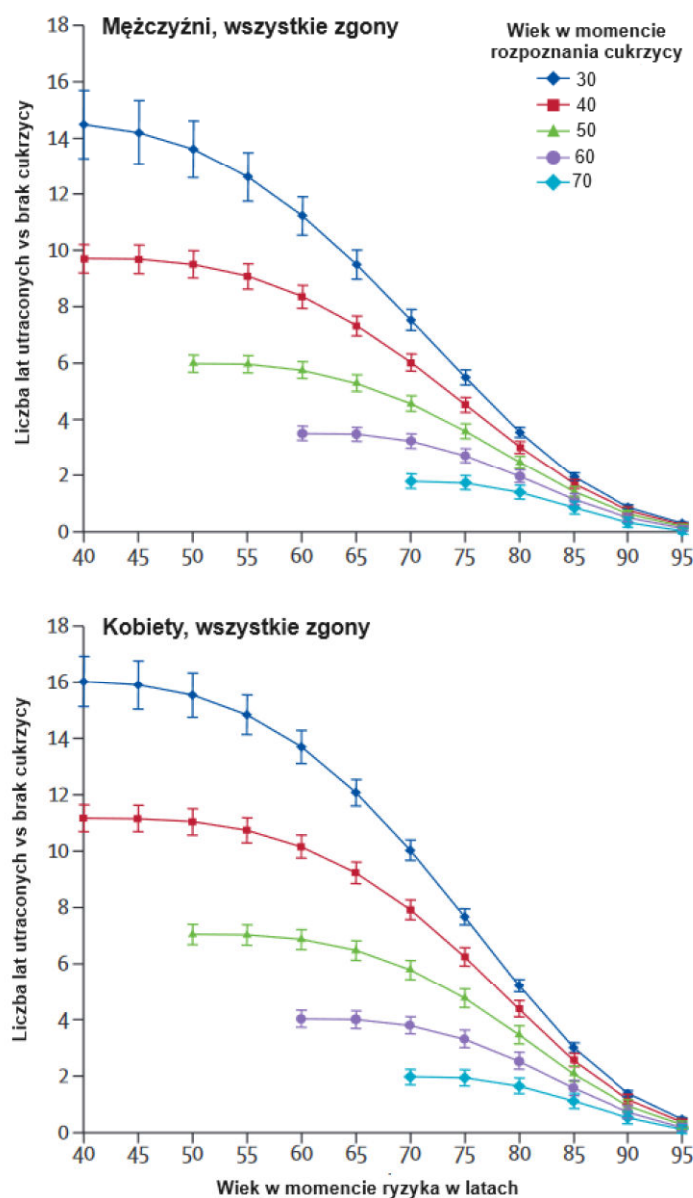
Mimo ciągłego rozwoju i opracowywania nowych terapii, mających na celu lepszą kontrolę glikemii oraz zapobieganie późnym powikłaniom, cukrzyca jest chorobą istotnie skracającą długość życia chorych. Uważa się, że pacjenci z T2DM żyją średnio o 6 lat krócej niż osoby bez cukrzycy, a przyczyną wcześniejszego zgonu są przede wszystkim choroby naczyniowe (58%), w dalszej kolejności również choroby nienaczyniowe (30%) i nowotwory (9%). Jednocześnie ryzyko zgonu u pacjentów z cukrzycą z jakiegokolwiek przyczyny jest o 80% wyższe w porównaniu z osobami bez cukrzycy (HR = 1,80 [95% CI: 1,71; 1,90]), natomiast ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego – ponad 2-krotnie wyższe (HR = 2,32 [95%CI: 2,11; 2,56]) [27]. Najnowsze badania obserwacyjne, przeprowadzone na ponad 1,5 mln uczestników wskazują, że skrócenie przeżycia u pacjentów z T2DM silnie zależy od wieku, w którym rozpoznano T2DM, co ma szczególnie istotne znaczenie, biorąc pod uwagę wzrost rozpowszechnienia T2DM w coraz młodszych grupach wiekowych [28].

W porównaniu z osobami bez T2DM, ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u chorych ze zdiagnozowaną T2DM w wieku 30–39 lat lub 40–49 lat było ponad 2-krotnie wyższe (odpowiednio HR = 2,64 [95% CI: 2,41; 2,90] i HR = 2,24 [2,06; 2,43]), a w późniejszym wieku, tj. 50–59 lat oraz 60–69 lat – ponad 1,5-krotnie wyższe (odpowiednio HR = 1,79 [1,69; 1,90]; HR = 1,55 [1,46; 1,64]). Rozpoznanie T2DM w każdej wcześniejszej dekadzie życia zwiększało ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 13% (95% CI: 7%; 19%), co przekłada się na skrócenie długości życia o 14–16 lat u osób

z rozpoznąną cukrzycą w 4. dekadzie życia, o 10–11 lat – w 5. dekadzie życia i 5–7 lat w 6. dekadzie życia (Rysunek 3) [28].

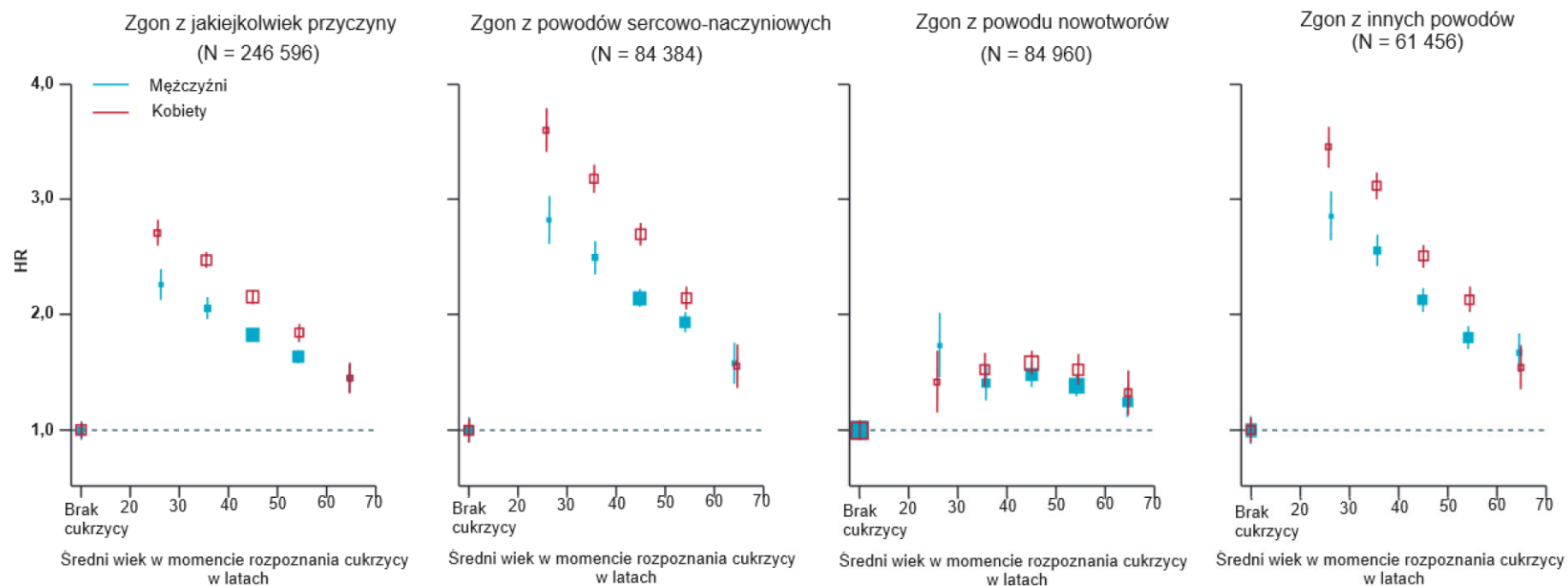
Rysunek 3.

Szacowana liczba utraconych lat życia w zależności od wieku rozpoznania T2DM [28]



Zwiększone ryzyko zgonu w szczególności dotyczyło śmiertelności sercowo-naczyniowej. W przypadku pacjentów z T2DM rozpoznąną w wieku 30–39 lat, ryzyko śmierci sercowo-naczyniowej było blisko 4-krotnie wyższe (HR = 3,93 [3,41; 4,53]), a dla chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą w 5. dekadzie życia – 3-krotnie wyższe (HR = 2,93 [2,60; 3,30]). Jednocześnie diagnoza T2DM w każdej wcześniejszej dekadzie zwiększała ryzyko zgonu sercowo naczyniowego średnio o 19% (95% CI: 11%, 28%). Dla zgonów z powodu nowotworów nie odnotowano zależności pomiędzy ryzykiem zgonu a wiekiem (Rysunek 4) [28].

Rysunek 4.
Zależność pomiędzy ryzykiem zgonu a wiekiem w momencie rozpoznania T2DM [28]



2.6. Leczenie

2.6.1. Metody leczenia T2DM

Celem leczenia T2DM jest zmniejszenie ryzyka rozwoju jej przewlekłych powikłań poprzez odpowiednią kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego, poziomu lipidów oraz masy ciała (por. Rozdz. 3). Leczenie T2DM obejmuje:

- edukację pacjentów,
- postępowanie niefarmakologiczne,
- leczenie hipoglikemizujące (w tym: leki nieinsulinowe, insulinoterapia),
- zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,
- leczenie powikłań cukrzycy [19].

Poniżej przedstawiono najważniejsze założenia ww. metod leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia hipoglikemizującego jako przedmiotu niniejszego raportu HTA.

EDUKACJA PACJENTÓW

Edukacja pacjentów z T2DM ma na celu motywowanie pacjenta do prowadzenia zdrowego stylu życia oraz zmniejszenia zbyt dużej masy ciała, jak również nabycia przez pacjenta umiejętności pozwalających na prowadzenie leczenia hipoglikemizującego oraz samodzielnego kontrolowania glikemii w sposób prawidłowy, unikając ostrych epizodów hipoglikemii i hiperglikemii oraz usprawniających współpracę między pacjentem a zespołem terapeutycznym. Charakter prowadzonej edukacji może być zarówno indywidualny, jak i zbiorowy, a także wykorzystujący aplikacje mobilne [19].

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

U wszystkich chorych z T2DM konieczne jest wdrożenie prozdrowotnego stylu życia, obejmującego odpowiednie postępowanie dietetyczne, regularny i dostosowany do możliwości pacjenta wysiłek fizyczny, a także unikanie alkoholu i palenia tytoniu oraz dbanie o optymalny czas snu i unikanie przewlekłego stresu. Odpowiednio wczesna modyfikacja stylu życia u osób z rozwijającą się T2DM może poprawić wyniki leczenia, a nawet zahamować jej rozwój. [4, 19, 21, 29].

LECZENIE HIPOGLIKEMIZUJĄCE

Nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe

W ramach leczenia hipoglikemizującego T2DM możliwe jest stosowanie doustnych lub podskórnych leków przeciwcukrzycowych. W zależności od mechanizmu działania, terapie nieinsulinowe dzieli się na leki o **działaniu obwodowym** oraz leki **zwiększające wydzielanie insuliny**.

Do leków o działaniu obwodowym należą:

- leki zmniejszające insulinooporność, w tym:
 - **po pochodne biguanidu** (metformina), hamujące glukoneogenezę w wątrobie, nasilające beztlenową przemianę glukozy i zwiększające wrażliwość komórek na insulinę,
 - **agoniści receptora jądrowego aktywowanego przez proliferatory peroksysomów** (PPAR- γ , *peroxisome proliferator-activated receptor*), zwane również pochodnymi tiazolidynodionu (pioglitazon), zmniejszające insulinooporność w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśniach szkieletowych i wątroby oraz stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi;
- leki nasilające glukozurię, tj.
 - **inhibitory kotranspertera sodowo-glukozowego 2** (SGLT2), inaczej flozyny (dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna, kanagliflozyna), ograniczające wchłanianie zwrotne glukozy w kłębuszkach nerkowych, co skutkuje zwiększonym jej wydalaniem z moczem;
- leki spowalniające trawienie węglowodanów, tj.
 - **inhibitory α -glukozydazy** (akarboza), blokujące działanie enzymu rozkładającego oligo- i polisacharydy, co spowalnia trawienie wielocukrów [19].

Z kolei do leków o działaniu zwiększającym wydzielanie insuliny należą:

- leki działające na komórki β trzustki, tj.
 - **po pochodne sulfonilomocznika** (gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd), pobudzające komórki β trzustki do zwiększonego wydzielania insuliny,
- leki działające na układ inkretynowy, w tym:
 - **inhibitory dipeptydylopeptydazy 4** (DPP-4), inaczej gliptyny (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna), hamujące inaktywację endogennych inkretyn (GLP-1 i GIP), powodując zwiększenie ich stężenia we krwi i poprawiając wrażliwość komórek β trzustki na glukozę i zależne od glukozy wydzielanie insuliny,
 - **agoniści receptora GLP-1** (dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd, semaglutyd), aktywujące receptor GLP-1, co prowadzi do: zwiększenia zależnego od glukozy wydzielania insuliny, hamowania wydzielania glukagonu i opóźnienia opróżniania żołądka, a także do zmniejszenia łaknienia, sprzyjając redukcji masy ciała,
 - **podwójni agoniści receptora GLP-1 i GIP** (tirzepatyd), których działanie odbywa się zarówno poprzez aktywację receptora GLP-1, jak również poprzez oddziaływanie na receptor GIP. Obydwa receptory występują na komórkach wewnątrzwydzielniczych α i β trzustki, serca, naczyń krwionośnych, komórkach układu immunologicznego (leukocytach), jelita i nerki. Receptory GIP występują także w mózgu i na adipocytach [4, 19].

Nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe można stosować w monoterapii lub skojarzeniu, w tym z insuliną, dążąc do wyrównania glikemii. Przy wyborze odpowiedniego leczenia hipoglikemizującego, należy rozważyć wpływ danego leku na parametry pozaglikemiczne, w tym na ryzyko zgonu, masę ciała, choroby serowo-naczyniowe, choroby nerek oraz gospodarkę lipidową, a także istniejące przeciwwskazania, tolerancję działań niepożądanych (Tabela 8) oraz dostępność ekonomiczną dla pacjenta oraz preferencję co do sposobu podawania leku. Warto bowiem zauważyć, iż wszystkie nieinsulinowe leki

hipoglikemizujące przyjmowane są drogą doustną, za wyjątkiem większości preparatów z grupy agonistów receptora GLP-1 i GIP/GLP-1, które podaje się w formie podskórnych wstrzyknień [1, 19].

Tabela 8.
Wykaz leków nieinsulinowych stosowanych w terapii T2DM [1]

Grupa	Mechanizm działania	Siła działania hipoglikemizującego	Korzyści sercowo-naczyniowe	Wpływ na						Przeciwwskazania	Działania niepożądane	
				Insulinę w osoczu	LDL-C	HDL-C	Triglicerydy	Masę ciała	Ryzyko hipoglikemii			
Leki działające obwodowo												
Pochodne biguanidu (metformina)	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie, zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Duża	-	Spadek	Spadek	Wzrost	Spadek	Spadek lub bez wpływu	Bez wpływu	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Zaburzenia	
Inhibitory SGLT-2	Hamowanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach (indukcja cukromoczu)	Duża	Tak	Spadek	Bez wpływu lub wzrost	Wzrost	Brak zmian	Spadek	Bez wpływu	-	Zakażenia zewnętrznych narządów płciowych, odwodnienie, szczególnie u osób starszych	
Pochodne sulfonilomocznika	Zwiększenie wydzielania insuliny	Duża	-	Duży wzrost	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Wzrost	Podwyższone	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	
Agoniści receptora PPAR-γ	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Duża	-	Spadek	Bez wpływu	Wzrost	Spadek	Wzrost	Bez wpływu	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	
Inhibitory α-glukozydazy	Hamowanie trawienia i wchłaniania wielocukrów w jelicie	Słaba	-	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Choroby przewodu pokarmowego	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	
Leki zwiększające wydzielanie insuliny												
Inhibitory DPP-4	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej zależnie od nasilenia hiperglikemii	Średnia	-	Wzrost	Spadek lub bez wpływu	Wzrost	Brak zmian	Bez wpływu	Bez wpływu	Niewydolność wątroby	Istotne nie występują	
Agonista receptora GLP-1	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Duża	Tak	Duży wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Duży spadek	Bez wpływu	Neuropatia żołądkowo-jelitowa, przebyty niewyjaśniony epizod ostrego zapalenia trzustki	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	
Agonista receptorów GIP/GLP-1	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Duża	-	Duży wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Duży spadek	Bez wpływu	Neuropatia żołądkowo-jelitowa, przebyty niewyjaśniony epizod ostrego zapalenia trzustki	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	

Wnioskowana interwencja, tj. **tirzepatyd (Mounjaro)**, jest nowym i pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy podwójnych agonistów receptora GIP i GLP-1. W przeciwieństwie do innych podawanych podskórnymi lekami inkretynowymi, oddziałuje on również na receptor GIP, zwiększając korzyści kliniczne w zakresie kontroli glikemii oraz masy ciała [4, 30].

Mechanizm działania tirzepatydu łączy właściwości obydwu hormonów inkretynowych, tj.

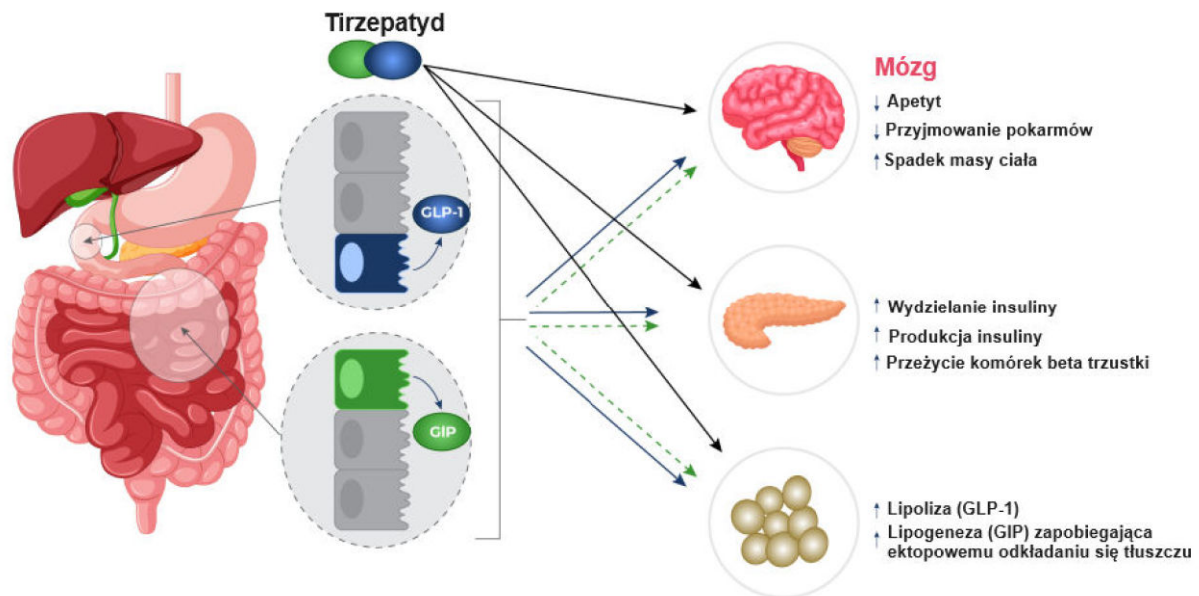
- **GLP-1**: stymulując wydzielanie insuliny, hamując wydzielanie glukagonu, opóźniając opróżnianie żołądka, a także zwiększając uczucie sytości;
- **GIP**: wspierając wydzielanie insuliny w odpowiedzi na spożycie glukozy, poprawiając wrażliwość na insulinę i korzystnie wpływając na tkankę tłuszczową, zapobiegając jej odkładaniu w nietypowych (ektopowych) miejscach (Rysunek 5) [4, 30].

Z dotychczas opublikowanych badań klinicznych dla tirzepatydu u pacjentów z T2DM (program SURPASS 1–5) wynika, że stosowanie tego leku prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie, zależnego od dawki, obniżenia poziomu HbA1c o 1,24–2,58% oraz masy ciała o 5,4–11,7 kg. W trakcie leczenia tirzepatydem obserwowano normalizację glikemii (HbA1c <5,7%) u 23,0–62,4% (w zależności od dawki) oraz redukcję masy ciała o co najmniej 10% względem wartości wyjściowych u 20,7–68,4% chorych (w zależności od dawki). W badaniach klinicznych wykazano przewagę tirzepatydu w zakresie obniżania HbA1c i redukcji masy ciała nie tylko względem insulinoterapii, ale również w porównaniu z agonistą receptora GLP-1 (semaglutydem) [31].

Wyniki dotychczasowych badań sugerują również, że tirzepatyd poza poprawą glikemii oraz obniżeniem masy ciała, może również korzystnie wpływać na zapobieganie późnym powikłaniom cukrzycy. Wskutek terapii tirzepatydem obserwowano bowiem zmniejszenie stężenia biomarkerów związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym (np. YKL-40, ICAM-1, leptyna), a także obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, poziomu lipidów oraz biomarkerów stanu zapalnego [32, 33]. Protekcyjne działanie tirzepatydu może obejmować również ochronne działanie na wątrobę i nerki, na co wskazuje zmniejszenie otluszczenia wątroby, obniżenia stężenia enzymów wątrobowych oraz wolniejszy spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) u pacjentów poddanych terapii tirzepatydem [30, 34, 35]. Obecnie trwają badania nad wpływem tirzepatydu na zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z T2DM (SURPASS-CVOT) [36].

Profil bezpieczeństwa tirzepatydu jest zbliżony do innych podawanych podskórnymi lekami inkretynowymi, a najczęstsze działania niepożądane obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego, takie jak zaparcia, zmniejszony apetyt, biegunki, nudności, dyskomfort i ból brzucha oraz wymioty. Objawy te zazwyczaj są najbardziej nasilone na początku leczenia i mają tendencję do ustępowania z czasem [4, 30].

Rysunek 5.
Mechanizm działania tirzepatyd [4]



Insulinoterapia

Insulinoterapia u pacjentów z T2DM stosowana jest najczęściej w przypadku nieskuteczności terapii nieinsulinowej lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania. Możliwe jest również stosowanie insulinoterapii w ramach terapii ograniczonej czasowo u pacjentów z nowo rozpoznaną T2DM ze znaczną hiperglikemią ($>16,7$ mmol/l) i jej objawami oraz w przypadku wystąpienia stanów nagłych (ostry zespół wieńcowy, udar mózgu stany zapalne) lub zabiegów (przezskórnej angioplastyki wieńcowej, zabiegów operacyjnych) [19].

Wyróżnia się kilka podziałów insulin, ze względu na:

- budowę chemiczną: insulina ludzka, analogi insuliny ludzkiej;
- czas działania: analogi szybko działające, analogi długo działające, insuliny krótko działające, insuliny średnio długo działające oraz mieszanki insulinowe [19].

U pacjentów z T2DM insulinoterapia może być realizowana w modelu prostym (wyłącznie insulina bazowa, tj. analog długodziałający lub insulina średnio długo działająca w skojarzeniu z lekami nieinsulinowymi) oraz złożonym (mieszanki insulinowe lub intensywna insulinoterapia, polegająca na podawaniu insuliny bazowej z okołoposiłkowymi wstrzyknięciami insuliny krótkodziałającej lub analogu szybko działającego) [19].

Insulinoterapia odgrywa kluczową rolę w leczeniu T2DM, jej główną korzyścią jest znacząca redukcja poziomu glikemii, co zapobiega rozwojowi wczesnych i późnych powikłań cukrzycy. Jednakże stosowanie insuliny wiąże się także z istotnymi konsekwencjami, w tym zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii oraz przyrostem masy ciała, które mogą obniżać komfort życia pacjentów. Ograniczeniem

insulinoterapii jest również konieczność częstych wstrzyknięć, co może być uciążliwe dla pacjentów i wpływać na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Wprowadzenie do terapii T2DM agonistów receptora GLP-1, a także agonistów GLP-1/GIP pozwala na opóźnienie konieczności włączania insuliny. Leki te, oprócz skutecznej kontroli glikemii, oferują dodatkowe korzyści, takie jak redukcja masy ciała i mniejsze ryzyko hipoglikemii, mają również uproszczony schemat dawkowania co czyni je atrakcyjną opcją w algorytmie postępowania terapeutycznego w T2DM [37, 38].

ZWALCZANIE CZYNNIKÓW RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej obejmuje przede wszystkim leczenie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej i otyłości. Terapię hipotensyjną oraz hipolipemizującą, a także leczenie przeciwotyłosciowe należy prowadzić się zgodnie z aktualnymi standardami postępowania dla ww. zaburzeń [19].

LECZENIE POWIKŁAŃ CUKRZICY

Późne powikłania cukrzycy, w tym neuropatia, retinopatia, nefropatia oraz miażdżyca naczyń krwionośnych wymagają wieloaspektowego podejścia, obejmującego stosowanie odpowiednich leków (np. leczenie przeciwbólowe, statyny, leki hipotensyjne), a w niektórych przypadkach również wysokospecjalistycznych zabiegów i interwencji chirurgicznych (np. laseroterapia, dializoterapia, przeszczepienie nerek, angioplastyka, stentowanie, pomostowanie aortalno-wieńcowe). Regularne wizyty u specjalistów są niezbędne dla wykrywania i skutecznego leczenia komplikacji związanych z T2DM [1, 19].

2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

CELE TERAPEUTYCZNE I OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE

Głównym celem terapeutycznym T2DM jest odpowiednia kontrola glikemii. Ocenia się ją przez monitorowanie poziomu glukozy we krwi (wielokrotne pomiary lub ciągle monitorowanie) albo oznaczając poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), który odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi u pacjenta w ostatnich 2-3 miesiącach. Aby osiągnąć kontrolę metaboliczną cukrzycy preferowany poziom HbA1c powinien wynosić $\leq 7\%$ [29, 39]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w badaniach klinicznych dla terapii przeciwcukrzycowych, głównym celem badania (I-rzędowy punkt końcowy) powinna być ocena efektu leczenia na podstawie różnicy w poziomie HbA1c od wartości początkowej do końca badania (lub innego zdefiniowanego punktu czasowego) pomiędzy badanym lekiem a zdefiniowanym komparatorem. W ocenie wielkości efektu należy uwzględnić rzeczywistą zgodność z leczeniem oraz występowanie istotnych zdarzeń w trakcie trwania badania, takich jak zaprzestanie terapii, włączenie dodatkowych leków oraz stosowanie leczenia ratunkowego (tzw. *efficacy estimand*) [40].

Z uwagi na fakt, że w czasie doby występują istotne wahania glukozy spowodowane np. porą dnia, ilością i składem posiłku, HbA1c nie jest najlepszym wskaźnikiem oceny krótkoterminowej kontroli glikemii i ryzyka wystąpienia epizodów ostrej hiperglikemii i hipoglikemii. Ocena krótkotrwałych wahań glukozy we krwi jest możliwa poprzez oznaczenie glukozy na czczo (FPG/FSG, *fasting plasma/serum glucose*) i w ramach samodzielnego monitorowania glikemii przez pacjenta (SMBG, *self-monitored blood glucose*) [29, 39]. Według wytycznych EMA, w ramach drugorzędowych punktów końcowych należy oceniać inne parametry związane z krótkoterminową kontrolą glikemii. Opcjonalnie również można oceniać wrażliwość komórek na insulinę oraz ocenę czynnościową komórek β trzustki, przy czym nie jest to wymagane [40].

Istotnym aspektem podlegającym ocenie w badaniach dla leków przeciwcukrzycowych, powinien być również wpływ danego rodzaju leczenia na ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym w szczególności na masę ciała, obwód talii, profil lipidowy, ciśnienie krwi, tętno i/lub inne istotne biomarkery z punktu widzenia sercowo-naczyniowego. Według wytycznych EMA, ocena częstości występowania późnych powikłań cukrzycy (mikro- i makronaczyniowych) nie jest obowiązkowa dla uzyskania rejestracji nowego leku, jako że powyższy efekt może być właściwie oceniony jedynie w dużych, długoterminowych i kontrolowanych badaniach klinicznych [40] i udowodnienie działania leku na zapobieganie późnym powikłaniom może wymagać dłuższego okresu czasu.

Według wytycznych EMA zalecane jest również udokumentowanie wyników raportowanych przez pacjentów (PRO, *patient-reported outcomes*), takich jak obciążenie leczeniem, satysfakcja z leczenia, wpływ na codzienne życie czy przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*compliance*) za pomocą zwalidowanych kwestionariuszy [40].

W ramach oceny bezpieczeństwa, należy oceniać szerokie spektrum potencjalnych zdarzeń niepożądanych, ze szczególnym ukierunkowaniem na wychwycenie potencjalnej toksyczności, związanej z mechanizmem działania i właściwościami farmakodynamicznymi badanej klasy produktów [40].

ZWIĄZEK ZASTĘPCZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH Z ISTOTNYMI KLINICZNYMI PUNKTAMI KOŃCOWYMI

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniach klinicznych, tj. HbA1c należy do grona tzw. zastępczych punktów końcowych (surogaty). Jednakże **związek pomiędzy HbA1c a istotnymi klinicznie punktami końcowymi, takimi jak rozwój późnych powikłań sercowo-naczyniowych i zgon, został w przeszłości dobrze udokumentowany**. Dostępne dane literaturowe wskazują, że optymalna kontrola glikemii znacząco zapobiega lub opóźnia rozwój późnych powikłań cukrzycowych. Wyniki historycznego badania obserwacyjnego *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazały, że u pacjentów z T2DM spadek HbA1c o każdy 1% wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka:

- zgonu z powodu cukrzycy o 21%,
- powikłań mikronaczyniowych o 37%,
- zawału serca o 14%,
- udaru mózgu o 12%,
- amputacji lub zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43% [41].

Obserwacje z badania UKPDS potwierdzono również w kolejnych dużych badaniach klinicznych, w tym w badaniu ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) – gdzie wykazano, że intensywna kontrola glikemii przyczynia się do zmniejszenia ryzyka powikłań makro- i mikronaczyniowych u pacjentów z T2DM, a także w badaniu Steno-2 Study, gdzie wykazano, że intensywna interwencja obejmująca kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidów oraz stylu życia redukuje ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych, a także ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych [42, 43].

Również przeprowadzone w ostatnich latach przeglądy systematyczne potwierdziły istotną przewagę intensywnej kontroli glikemii nad konwencjonalną kontrolą glikemii w redukcji ryzyka wielu powikłań cukrzycowych, w tym zawału serca, zdarzeń związanych z chorobą wieńcową, amputacji kończyny dolnej, nefropatii czy retinopatii [44, 45].

Z kolei wyniki niedawnego duńskiego badania (Falkentoft 2023) wskazują, że pacjenci z T2DM, którzy nie otrzymali początkowo leczenia hipoglikemizującego byli bardziej narażeni na wystąpienie w ciągu 5 lat od diagnozy poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż osoby z prawidłowo kontrolowanym poziomem HbA1c [46].

2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Ze względu na wzrost rozpowszechnienia cukrzycy, obciążenie ekonomiczne związane z T2DM jest z roku na rok coraz wyższe i obejmuje zarówno koszty bezpośrednie związane z leczeniem nie tylko samej cukrzycy, ale również jej powikłań, a także koszty pośrednie związane z utratą produktywności chorych na T2DM.

Zgodnie z danymi NFZ koszty bezpośrednie związane z leczeniem cukrzycy systematycznie wzrastały w latach 2018–2023 r. od 1,9 mld zł w 2018 r. do ponad 3,3 mld zł w 2023 r. Wzrost ten w głównej mierze był spowodowany wzrostem kosztów udzielania świadczeń zdrowotnych oraz kosztów refundacji leków przeciwcukrzycowych i systemów do ciągłego monitorowania glikemii (Tabela 9). Odnotowano zarówno większą liczbę pacjentów objętych świadczeniami (zmiana o 530 tys.), jak i większą liczbę udzielonych świadczeń, która wzrosła w tym okresie o 4,38 mln (Tabela 10) [12].

Tabela 9.
Refundacja leczenia cukrzycy w mln zł – dane NFZ [12]

Rok	Refundacja leczenia cukrzycy w mln zł						
	Ogółem	Świadczenia z rozpoznaniem głównym cukrzycy (E10-E14 wg ICD-10)	Leki stosowane w cukrzycy	Paski do oznaczania poziomu glukozy we krwi	Igły do wstrzykiwaczy insuliny	Wyroby związane z pompami	Systemy do ciągłego monitorowania glukozy
2018	1 946,70	429,14	963,22	490,79	0	54,73	8,8
2019	2 047,00	460,71	993,98	510,38	0	62,45	19,5
2020	2 032,30	378,94	1 043,49	498,26	0	69,03	42,6

Rok	Refundacja leczenia cukrzycy w mln zł						
	Ogółem	Świadczenia z rozpoznaniem głównym cukrzycy (E10-E14 wg ICD-10)	Leki stosowane w cukrzycy	Paski do oznaczania poziomu glukozy we krwi	Igły do wstrzykiwaczy insuliny	Wyroby związane z pompami	Systemy do ciągłego monitorowania glukozy
2021	2 119,80	426,62	1 064,60	500,93	0	72,74	54,9
2022	2 460,37	606,26	1 207,20	498,79	2,5	78,42	67,2
2023	3 334,73	956,5	1 575,76	459,43	2,57	79,71	260,76

Tabela 10.
Świadczenia z rozpoznaniem cukrzycy – dane NFZ [12]

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

W kolejnych latach wzrastała również liczba pacjentów, którym udzielono refundacji na leki przeciwcukrzycowe z 2,65 mln w 2018 r. do 3,17 mln w 2023 r. (+520 tys.) (Tabela 11). Co istotne, według analizy NIZP-PZH (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny), średni koszt leczenia pacjenta z cukrzycą jest wyższy o 82,5% od osoby w tym samym wieku, płci, ale bez cukrzycy [16, 47].

Tabela 11.
Realizacja recept na refundowane leki stosowane w cukrzycy, paski do oznaczania glukozy we krwi i igły do wstrzykiwaczy – dane NFZ [12]

Rok	Liczba pacjentów (w mln)				Wartość refundacji (w mln zł)			
	Leki lub paski lub igły	Leki	Paski	Igły	Leki lub paski lub igły	Leki	Paski	Igły
2018	2,85	2,65	2,04	0	1 454,01	963,22	490,79	0
2019	3	2,79	2,13	0	1 504,36	993,98	510,38	0
2020	2,96	2,76	2,03	0	1 541,75	1 043,49	498,26	0
2021	3,11	2,89	2,09	0	1 565,53	1 064,60	500,93	0
2022	3,23	3,03	2,08	0,12	1 708,49	1 207,20	498,79	2,5
2023	3,67	3,17	2,11	0,12	2 037,76	1 575,76	459,43	2,57

Nieco starsze dane NFZ z 2018 r. wskazują, że istotnym problemem są nie tylko koszty związane z leczeniem cukrzycy, ale również jej powikłań. Co istotne jedna trzecia pacjentów, którym w 2018 r. udzielono świadczeń z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, udaru mózgu i zawału, chorowała na cukrzycę (Tabela 12) [16].

Tabela 12.
Powikłania cukrzycy w liczbach – dane NFZ z 2018 r. [16]

Przewlekłe powikłanie cukrzycy	Liczba pacjentów ogółem w tys.	Liczba pacjentów z cukrzycą w tys. / % ogółem	Koszt refundacji świadczeń [mln]
Retinopatia cukrzycowa	40	38,6 (96,5%)	17,2
Inne zaburzenia siatkówki	12,2	6,4 (52%)	1
Zaćma	642,1	203,4 (32%)	819,5
Jaskra	623,8	161,6 (26%)	138,7
Zaburzenia kłębuszków nerkowych	0,7	0,7 (100%)	0,1
Przewlekła niewydolność nerek	219,4	95,2 (43%)	1 521,7
Choroba niedokrwienna serca	1288,3	420,6 (33%)	1 992,4
Zawał serca	91	31,4 (34,5%)	338,3
Udar mózgu	155,1	49,7 (32%)	717,5

Wydatki ZUS na świadczenia dla osób z T2DM niezdolnych do pracy wyniosły w 2016 r. około 120 mln, w tym renty 79 mln, a na świadczenia z powodu absencji chorobowej – 36 mln [47, 48]. W latach 2020–2022, z powodu T2DM wydawano ponad 37 tys. zwolnień lekarskich rocznie, łącznie na ok. pół miliona dni nieobecności [49].

Tabela 13.
Absencja chorobowa z powodu T2DM (dane ze strony internetowej ZUS) [49]

Rok	Absencja chorobowa (w dniach)	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	520 090	37 564
2021	505 479	37 790
2022	475 697	37 123

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych towarzystw, agencji i organizacji diabetologicznych zidentyfikowano łącznie 4 dokumenty z lat 2022–2024, w których zawarto zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu T2DM. W związku z zakresem raportu HTA w niniejszym rozdziale w szczególności skupiono się na zaleceniach dotyczących farmakoterapii w populacji chorych z T2DM uprzednio leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Tabela 14. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne w T2DM

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji / aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTD	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą	2024	[1]
Wytyczne zagraniczne			
ADA	Amerykańskie wytyczne leczenia cukrzycy	2024	[5]
NICE	Brytyjskie wytyczne leczenia T2DM	2022	[50]
ADA/EASD	Wytyczne leczenia hiperglikemii u chorych na T2DM	2022	[51]

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, ADA – American Diabetes Association, NICE – National Institute for Clinical Excellence, EASD – European Association for the Study of Diabetes

CELE LECZENIA CUKRZYCY

Podstawowym celem terapeutycznym w leczeniu T2DM jest uzyskanie docelowych wartości w zakresie kontroli glikemii (HbA1c), ciśnienia tętniczego, lipodogramu (cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości – LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości – HDL-C) i masy ciała [1].

U każdego pacjenta na poszczególnych etapach leczenia **cele dotyczące kontroli glikemii i masy ciała ustalane są indywidualnie** [1, 5, 50, 51]. Niemniej jednak, ogólny cel w zakresie kontroli glikemii to uzyskanie **HbA1c $\leq 7\%$** (≤ 53 mmol/mol). W przypadku osób w zaawansowanym wieku, z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) lub licznymi schorzeniami współistniejącymi należy dążyć do HbA1c 8–8,5% (64–69 mmol/mol). Jeśli jednak u osób >65 lat przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, jako docelową wartość HbA1c należy przyjąć $\leq 7\%$ [1].

W odniesieniu do profilu lipidowego, celem leczenia jest obniżenie stężenia LDL-C do <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) i o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz nie-HDL-C – do <85 mg/dl (<2,2 mmol/l) dla chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Docelowe wartości ciśnienia skurczowego nie powinny przekraczać 130 mmHg (ale nie <120 mmHg), a skurczowego 80 mmHg, przy czym w przypadku osób w wieku 65 lat i powyżej dopuszczalne są wartości ciśnienia skurczowego w zakresie 130–139 mmHg [1].

OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W T2DM

Postępowanie terapeutyczne w T2DM powinno być dostosowane do postępującego charakteru choroby i schorzeń współistniejących [1, 5, 50, 51]. Leczenie rozpoczyna się od modyfikacji stylu życia pacjenta poprzez zwiększenie aktywności fizycznej do minimum 30–45 minut na dobę oraz obniżenie podaży kalorii w celu redukcji masy ciała pacjenta. W następnym etapie włączane jest leczenie farmakologiczne w monoterapii lub terapii skojarzonej. Terapię skojarzoną w szczególności należy rozważyć u chorych z udokumentowaną chorobą miażdżycową, przewlekłą chorobą nerek, przy współistnieniu wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz przy nasilonej hiperglikemii ($\text{HbA1c} > 8,5\%$) [1]. U wszystkich pacjentów jako lek pierwszego wyboru należy rozważać zastosowanie metforminy, a także inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1, ze względu na udowodniony korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe dwóch ostatnich grup leków. Inhibitory SGLT-2 należy rozważać w pierwszej kolejności u pacjentów z chorobą nerek i niewydolnością serca, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania należy zastosować agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć zastosowanie obydwu grup leków, natomiast u chorych z współistniejącą niewydolnością serca nie należy stosować agonistów PPAR- γ oraz saksagliptyny [1, 50]. Wybór leku na każdym etapie leczenia powinien uwzględniać nie tylko schorzenia współistniejące i towarzyszącą otyłość, ale również ryzyko hipoglikemii, przeciwwskazania i działania niepożądane leków oraz motywację i możliwości finansowe pacjenta [1, 5, 50, 51].

Skuteczność leczenia farmakologicznego należy oceniać dopiero po kilku tygodniach stosowania leku. W przypadku braku efektów leczenia, wyrażonych poprzez brak osiągnięcia docelowej wartości HbA1c dla danego pacjenta, leczenie należy zintensyfikować po 3–4 mies. Unikanie inercji terapeutycznej, czyli braku modyfikacji leczenia przy pogarszających się wynikach pacjenta, stanowi fundament skutecznego postępowania w T2DM. W pierwszej kolejności leczenie intensyfikuje się poprzez dodawanie kolejnych grup doustnych leków hipoglikemizujących lub agonistów receptora GLP-1, a w następnej poprzez wdrożenie insulinoterapii i kolejno jej intensyfikację aż do złożonego modelu insulinoterapii. Na zaawansowanych etapach postępowania terapeutycznego, należy również dążyć do upraszczania leczenia hipoglikemizującego, celem zmniejszenia złożoności schematów terapeutycznych oraz obciążeń związanych z leczeniem [1, 5, 50, 51].

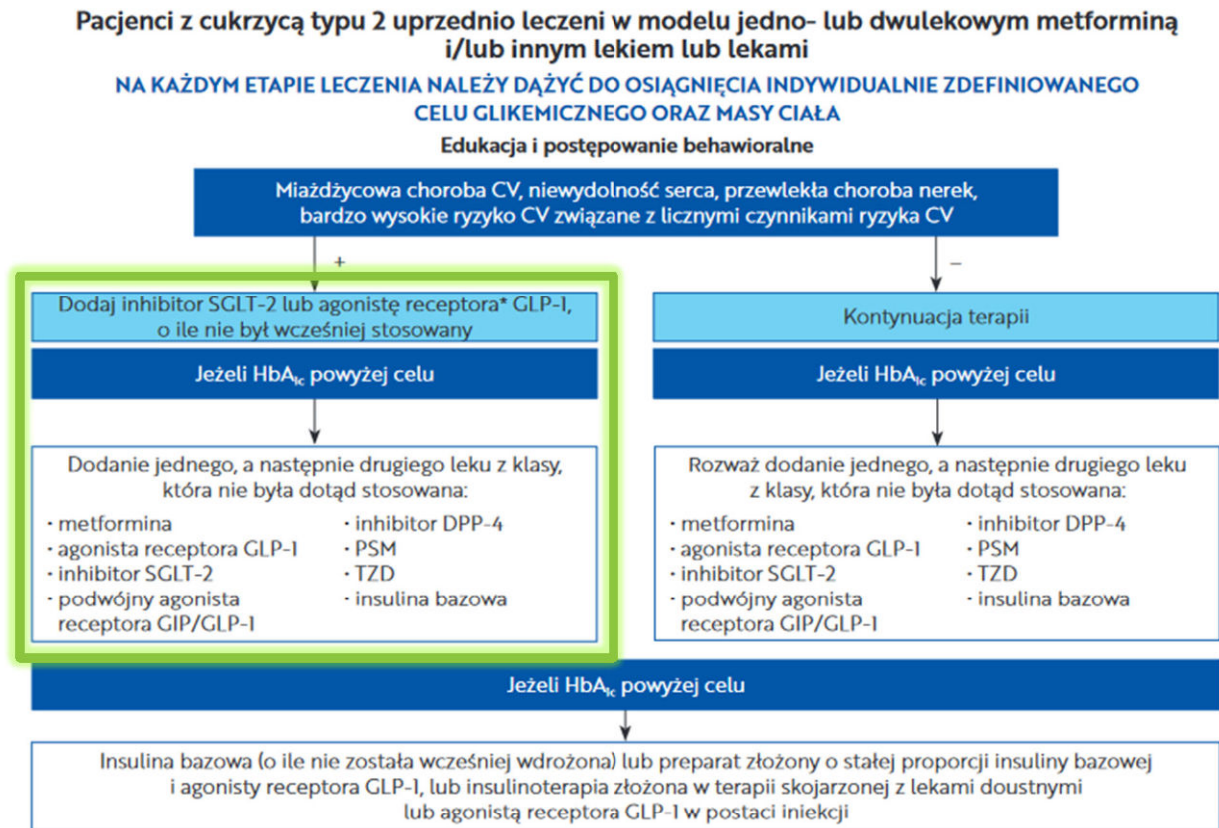
Na każdym etapie prowadzenia pacjenta, farmakoterapii powinna towarzyszyć kompleksowa edukacja, odpowiednio zaplanowane postępowanie dietetyczne i aktywność fizyczna, opóźniające rozwój powikłań mikro- i makronaczyniowych cukrzycy [1, 5, 50, 51].

**FARMAKOTERAPIA PACJENTÓW UPRZEDNIO LECZONYCH ≥2 LEKAMI
HIPOGLIKEMIZUJACYMI Z OTYŁOŚCIĄ I Z WYSOKIM RYZYKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM***Wytyczne polskie*

Według wytycznych PTD u pacjentów z T2DM i współistniejącą miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub **bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym**, którzy otrzymali leczenie w schemacie jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami, w kolejnym etapie leczenia zaleca się dodanie do obecnego schematu, niezależnie od stopnia jego złożoności, inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1, lub **podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1**, jeżeli nie były one wcześniej stosowane. U pacjentów z współistniejącą z cukrzycą otyłością, preferowane jest leczenie z wykorzystaniem agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1 (np. tirzepatyd), lub inhibitorów SGLT-2 [1].

W przypadku braku osiągnięcia docelowego HbA1c zaleca się dodanie jednego, a następnie drugiego leku z klasy, która nie była dotąd stosowana, tj. metforminy, agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT-2, inhibitora DPP-4, pochodnej sulfonilomocznika, agonisty PPAR-γ (schemat trójkowy lub czterolekowy). W przypadku konieczności dalszej intensyfikacji terapii zaleca się włączenie insuliny bazowej lub wprowadzenie schematu insulinoterapii złożonej w terapii skojarzonej z lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1 (Rysunek 6). U pacjentów będących na pierwszej terapii iniekcyjnej (agonista receptora GLP-1, insulina bazowa), możliwa jest intensyfikacja poprzez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1. Preparaty złożone według wytycznych mogą być również pierwszą terapią iniekcyjną [1].

Rysunek 6. Algorytm PTD dla pacjentów z T2DM leczonych uprzednio w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami [1]



PSM – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony (agoniści PPAR-γ)

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

Wytyczne zagraniczne

Według brytyjskich wytycznych NICE z 2022 r., u pacjentów z T2DM po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem dwóch leków hipoglikemizujących, w tym metforminy, należy dodać trzeci, niestosowany dotąd lek z grupy inhibitorów DPP-4, pioglitazonu, pochodnej sulfonilomocznika, inhibitora SGLT-2 lub rozpocząć insulinoterapię. W przypadku gdy terapia trójkowa nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, jest słabo tolerowana lub przeciwwskazana, można rozważyć zamianę jednego ze stosowanych dotąd grup leków na agonistę receptora GLP-1, przy czym dotyczy to wyłącznie pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² i specyficznymi powikłaniami psychicznymi lub medycznymi związanymi z otyłością oraz pacjentów z BMI < 35 kg/m², dla których insulinoterapia istotnie wpływałaby na ich aktywność zawodową lub redukcja masy ciała byłaby korzystna w odniesieniu do istniejących powikłań otyłości. Terapię analogiem GLP-1 u dorosłych pacjentów z T2DM należy kontynuować u pacjentów z odpowiedzią metaboliczną, tj. spadkiem HbA_{1c} o 1% (11 mmol/mol) i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ w ciągu 6 mies. od włączenia leku [50].

Najbardziej aktualne wytyczne ADA oraz wspólny konsensus ADA/EASD określają postępowanie terapeutyczne w T2DM w zależności od charakterystyki pacjenta, tj. obecności chorób współistniejących,

tj. miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek oraz wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek ≥ 55 lat z dwoma dodatkowymi czynnikami spośród nadciśnienia, otyłości, palenia tytoniu, dyslipidemii lub albuminurii) [5, 51]. U pacjentów z miażdżycą naczyń krwionośnych oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **preferowane są schematy leczenia z wykorzystaniem inhibitorów SGLT-2 i/lub analogów GLP-1**, z uwagi na korzyści sercowo-naczyniowe. Z kolei u chorych z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek, w pierwszej kolejności należy zastosować inhibitor SGLT-2, a w przypadku przeciwwskazań do leczenia inhibitorami SGLT-2, należy rozważyć podanie agonisty receptora GLP-1 [5, 51]. **U pacjentów z T2DM, terapia analogami GLP-1, w tym podwójnym agonistą receptora GIP/GLP-1, jest preferowana nad insulinoterapią** i powinna być wdrożona przed jej rozpoczęciem, o ile jest to tylko możliwe [5, 51]. W przypadku rozpoczęcia insulinoterapii, stosowanie analogów GLP-1, w tym podwójnego agonisty GIP/GLP-1, w miarę możliwości powinno być kontynuowane z insuliną, ze względu na większą skuteczność leczenia, utrzymywanie się korzystnego efektu w czasie oraz korzyści w zakresie zmniejszenia masy ciała i hipoglikemii [5].

PODSUMOWANIE

- Cele i postępowanie terapeutyczne w T2DM powinny być zindywidualizowane i dostosowane do charakterystyki danego pacjenta, w tym obecności schorzeń współistniejących, działań niepożądanych leków i przeciwwskazań oraz motywacji i możliwości finansowych pacjenta.
- U wszystkich pacjentów z T2DM należy prowadzić kompleksową edukację w zakresie modyfikacji stylu życia, diety i aktywności fizycznej, wspierające efektywność leczenia farmakologicznego.
- W populacji docelowej, tj. pacjentów z chorobą otyłościową, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i niekontrolowaną cukrzycą pomimo stosowania co najmniej dwóch leków hipoglikemizujących, należy rozważyć **dołączenie agonisty receptora GLP-1 lub w tym GLP-1/GIP** lub inhibitora SGLT-2, ze względu na ich udowodnione korzyści w zakresie zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz wpływu na zmniejszenie masy ciała.
- Jeżeli analogi GLP-1 lub inhibitory SGLT-2 zostały już zastosowane na wcześniejszych etapach leczenia, do schematu leczenia należy dołączyć lek z innej grupy farmakoterapeutycznej niż dotychczas stosowana, spośród metforminy, inhibitora DPP-4, pochodnej sulfonilomocznika, agonisty PPAR- γ lub insuliny bazowej.
- Leczenie analogami GLP-1 u pacjentów z T2DM powinno być włączone przed insulinoterapią, a w przypadku wdrożenia terapii insuliną – zalecana jest terapia skojarzona z analogami GLP-1.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Spośród rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej leków przeciwcukrzycowych obecnie finansowaniu ze środków publicznych podlegają:

- **metformina**, w ramach grupy limitowej „15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina”;
- **pochodne sulfonilomocznika** – glimepiryd, glipizyd, gliklazyd, w ramach grupy limitowej „16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika”;
- **inhibitory DPP4** – wildagliptyna i sitagliptyna, w ramach grupy limitowej „258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4”;
- **inhibitory SGLT-2** – dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, w ramach grupy limitowej „251.0, „Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”;
- **agoniści receptora GLP-1** – semaglutyd oraz dulaglutyd w ramach grupy limitowej „252.0, „Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1”;
- **insuliny bazalne** – insuliny ludzkie (NPH) oraz długodziałające analogi insulin – insulina glargine, insulina detemir i degludec, w ramach grup limitowych „14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich” oraz „14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin” [52].

Ponadto refundacji podlegają również **produkty złożone**, zawierające **metforminę i inhibitor DPP-4** (metformina+sitagliptyna, metformina+wildagliptyna) w ramach grupy limitowej 258.0 oraz **długodziałający analog insuliny i agonistę receptora GLP-1** (insulina glargine+liksysenatyd) w ramach grupy limitowej 252.0, a także niewymieniana przez wytyczne praktyki klinicznej **akarboza** w ramach grupy limitowej „17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza” (Tabela 15). Wnioskowana interwencja, tj. tirzepatyd obecnie nie podlega finansowaniu ze środków publicznych [52].

Zgodnie z obowiązującym stanem prawnym metformina, akarboza, pochodne sulfonilomocznika, preparaty insulin (w tym analogi insulin) oraz niektóre preparaty z grupy DPP-4 (sitagliptyna), finansowane są u wszystkich pacjentów bez dodatkowych ograniczeń, natomiast pozostałe produkty zawierające inhibitory DPP-4 refundowane są u pacjentów po niepowodzeniu monoterapii metforminą [52].

Inhibitor SGLT-2 refundowany jest w populacji pacjentów z T2DM leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub

więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość [52].

Z kolei produkty zawierające analog GLP-1 refundowane są we wskazaniu obejmującym **populację docelową** (tj. pacjentów z T2DM leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo- naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu) [52].

Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny leków hipoglikemizujących przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

Tabela 15.
Podsumowanie refundowanych terapii przeciwcukrzycowych w T2DM [52]

Grupa farmakoterapeutyczna	Substancja czynna	Refundowane preparaty u dorosłych z T2DM	Wskazanie refundacyjne u dorosłych z T2DM
Doustne leki przeciwcukrzycowe			
Pochodne biguanidu	Metformina	Avamina, Avamina SR, Diabufor XR, Etform SR, Formetic Glucophage XR, Metformax, Metformax SR, Metformin Bleufish, Ranmet XR, Siofor, Siofor XR, Symformin XR, Zenofofor, Zenofofor SR	Cukrzyca
	Glimepiryd	Amaryl, Glibetic, GlimeHexal, Symglic	
Pochodne sulfonilomocznika	Glipizyd	Glipizide BP	Cukrzyca
	Gliklazyd	Clazicon, Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Gliclazide Medreg, Oziclide MR, Symazide MR	
Inhibitory α -glukozydazy	Akarboza	Adeksa	Cukrzyca
Inhibitory DPP-4	Sitagliptyna	Januvia, Juzina, Simlerid, Sitagliptin SUN	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% przez co najmniej 3 mies.
		Ansifora, Jazeta, Lonamo, Maysiglu, Sigletic, Sitagliptin Adamed, Sitagliptin Aurovitas, Sitagliptin BIOTON, Sitagliptin STADA, Symglicotin	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	Wildagliptyna	Anvildis, Gliptivil	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% przez co najmniej 3 mies.
		Glypviso, Kwikaton, Viglita	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Inhibitory SGLT-2	Dapagliflozyna	Forxiga	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
	Empagliflozyna	Jardiance	
	Kanagliflozyna	Invokana	
Leki złożone (inhibitor DPP-4+biguanidy)	Sitagliptyna +metformina	Depepsit Met, Eprocliv, Jamesi, Janumet, Juzimette, Lonamo Duo, Metformax Combi, Metformax SR Combi, Metsigletic, Symetlip, Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% przez co najmniej 3 mies.
		Maymetisi, Combodiab	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Grupa farmakoterapeutyczna	Substancja czynna	Refundowane preparaty u dorosłych z T2DM	Wskazanie refundacyjne u dorosłych z T2DM	
	Wildagliptyna +metformina	Anvildis Duo, Gliptvil Combo, Vimetso	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	
Podskórne leki przeciwcukrzycowe				
Agoniści receptora GLP-1*	Semaglutyd	Ozempic	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	
	Dulaglutyd	Trulicity		
Leki złożone (agonista receptora GLP-1 +insulina bazalna)	Insulina glargine +liksyzenatyd	Suliqua	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo- naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	
Insuliny bazalne ^a	Długodziałające analogi insuliny	Insulina degludec	Tresiba	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia
		Insulina detemir	Levemir	
		Abasaglar, Lantus		Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat
		Insulina glargine	Toujeo	
	Insuliny ludzkie	Insulina NPH	Genuslin N, Humulin N, Insulatard Penfill, Polhumin N	Cukrzyca

a) Ze względu na rekomendację wytycznych co do stosowania insuliny bazalnej w pierwszej kolejności w T2DM, w zestawieniu pominięto refundowane insuliny posiłkowe oraz produkty złożone typu insulina posiłkowa + insulina bazalna i mieszanki insuliny.

5. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych tirzepatyd (Mounjaro) w leczeniu cukrzycy typu 2. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS) (Tabela 16).

Do chwili obecnej zasadność finansowania produktu leczniczego Mounjaro oceniono w brytyjskiej agencji NICE, szkockiej SMC, francuskiej HAS oraz australijskiej PBAC.

Brytyjska agencja NICE wydała **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowania tirzepatyd w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą u pacjentów, u których potrójna terapia z wykorzystaniem metforminy i dwóch innych doustnych leków hipoglikemizujących jest nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana:

- z masą ciała $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, którzy cierpią z powodu psychicznych lub medycznych powikłań otyłości;
- z masą ciała $< 35 \text{ kg/m}^2$, u których insulinoterapia niekorzystnie wpływałaby na aktywność zawodową lub u których spadek masy ciała pozwoliłby uzyskać znaczące korzyści w odniesieniu do powikłań otyłości.

Agencja swoją decyzję uzasadniła **niezaspokojonymi potrzebami terapeutycznymi u pacjentów z T2DM**, u których terapia trójkłowa jest nieskuteczna, przeciwwskazana lub nietolerowana. W tej grupie pacjentów możliwe jest podjęcie leczenia z wykorzystaniem agonistów receptora GLP-1 lub rozpoczęcie insulinoterapii. Według ekspertów klinicznych tirzepatyd, podobnie jak analogi GLP-1 będzie stosowany w 3–4 linii leczenia, ze względu na trudności związane z podskórną drogą podania oraz wyższy koszt terapii w porównaniu z lekami doustnymi. **Za odpowiedni komparator agencja uznała stosowane w praktyce analogi GLP-1 (semaglutyd, liraglutyd, dulaglutyd)**. Wyniki badań klinicznych dla tirzepatyd wykazały istotne obniżenie HbA_{1c} i masy ciała w porównaniu do semaglutyd, insulinoterapii i placebo, natomiast wyniki porównań pośrednich sugerowały również przewagę tirzepatyd nad innymi analogami GLP-1. Wskaźniki efektywności kosztowej uznano za mieszczące się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalny [53].

Szkocka agencja SMC **uznała za zasadne finansowanie tirzepatyd** we wskazaniu obejmującym niewystarczająco kontrolowaną cukrzycę typu 2 w skojarzeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz innymi lekami hipoglikemizującymi jako opcję terapeutyczną, **u pacjentów, u których rozważane byłoby włączenie agonistów receptora GLP-1¹**. Nie rekomendowano natomiast finansowania

¹ Preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1, zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez SMC stosuje się: liraglutyd (Victoza) – stosuje się w III linii leczenia przeciwcukrzycowego, dulaglutyd (Trulicity) stosuje się w III linii leczenia przeciwcukrzycowego u chorych z nieodpowiednią kontrolą glikemii na dwóch lekach przeciwcukrzycowych; semaglutyd (Ozempic/Rybelsus) – w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych lub w terapii dodanej do insulinoterapii jako alternatywna dla innych GLP-1 [54–57].

tirzepatytu w monoterapii u pacjentów, u których monoterapia metforminą uznana została za nieodpowiednią z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, czego powodem był fakt, że złożony przez podmiot odpowiedzialny wniosek dotyczył jedynie stosowania tirzepatytu w terapii skojarzonej z innymi lekami. Pozytywną rekomendację uzasadniono **istotnymi statystycznie i klinicznie korzyściami ze stosowania tirzepatytu w porównaniu do semaglutytu oraz insuliny bazalnej w zakresie kontroli glikemii oraz masy ciała, a także poprawy profilu lipidowego, obwodu talii oraz ciśnienia krwi** w wyniku stosowania tirzepatytu w porównaniu ze stanem wyjściowym. Ankietowani przez agencję eksperci kliniczni uznali, że tirzepatyd stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów z cukrzycą typu 2 dzięki swojej wysokiej skuteczności w zakresie obniżania HbA1c oraz spadku masy ciała. Większość klinicystów wskazała również, że tirzepatyd będzie stosowany w III linii leczenia, **jako alternatywa dla agonistów receptora GLP-1** [58].

Francuska agencja (HAS) **wydała pozytywną opinię dotyczącą refundacji tirzepatytu w leczeniu dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną T2DM**, jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w następujących schematach:

- w terapii dwulekowej z metforminą,
- w terapii trójkowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz
- w terapii trójkowej z metforminą i insuliną bazalną.

Uzasadnieniem była wykazana skuteczność leku w zakresie obniżania poziomu HbA1c oraz masy ciała, przy jednoczesnym braku dostępności na dzień wydania rekomendacji dowodów na poprawę punktów końcowych, takich jak redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych czy nerkowych. Dodatkowo zwrócono uwagę na korzystny profil bezpieczeństwa, wymagający jednak potwierdzenia w dłuższym okresie obserwacji. W konsekwencji tirzepatyd został oceniony jako terapia o umiarkowanej korzyści klinicznej i zarekomendowany do objęcia refundacją w skojarzeniach lekowych jak wskazano na wstępie, przy wskazaniu braku dodatkowej wartości klinicznej dla skojarzeń innych niż zarekomendowane [59]. W tym miejscu warto zwrócić uwagę, że aktualnie dostępne są wyniki badań, w których oceniano wpływ tirzepatytu na istotne klinicznie punkty końcowe co szczegółowo opisano w analizie klinicznej Rozdz. 6.2.

Australijska agencja PBAC oceniła tirzepatyd w szerokiej populacji pacjentów z T2DM stosujących terapię skojarzoną z metforminą. W tej grupie uznano, że finansowanie tirzepatytu jest niezasadne ze względu na zbyt wysoki inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności. W związku z tym agencja zaleciła opracowanie zaktualizowanego modelu ekonomicznego, uwzględniającego istotną redukcję ceny leku, aby jego stosowanie mogło zostać uznane za efektywne kosztowo. W ramach przeprowadzonych analiz HTA na potrzeby wniosku refundacyjnego, skuteczność i bezpieczeństwo tirzepatytu porównywano do analogów GLP-1 (semaglutytu i dulaglutytu). Decyzję co do wyboru komparatorów uzasadniono zbliżonym mechanizmem działania leków oraz częstością i drogą ich podawania, co sugeruje, że tirzepatyd będzie w praktyce zastępował analogi GLP-1, w tym w szczególności semaglutyd – lek o największych udziałach spośród analogów GLP-1. **Agencja uznała powyższe komparatory za właściwe**. Ponadto wskazano także na wysoki i niepewny wpływ na budżet

przy proponowanej pierwotnie cenie leku [60, 61]. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe zastrzeżenia dotyczyły wyników w populacji znacznie szerszej od populacji, w której aktualnie refundowane są analogi GLP-1 w Polsce (tj. populacji, której dotyczy wniosek refundacyjny dla tirzepatydu).

Tabela 16.

Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania tirzepatydu w leczeniu T2DM

Preparat	AOTMIT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
Tirzepatyd (Mounjaro)	BR	PR [53]	PR [58]	PR [59]	BR	NR [60, 61]

PR – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja; BR – brak rekomendacji

6. Definiowanie problemu decyzyjnego z uzasadnieniem

POPULACJA

Dorośli pacjenci z T2DM uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowaną 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Uzasadnienie:

Z uwagi na obowiązujące wskazanie refundacyjne dla agonistów receptora GLP-1 (grupa limitowa: 252.0), populację docelową dla tirzepatyd ograniczono do ww. wskazania.

INTERWENCJA

- Tirzepatyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Uzasadnienie:

Ocenianą interwencję stanowi tirzepatyd we wszystkich zarejestrowanych dawkach.

KOMPARATORY

- Semaglutyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL;
- Dulaglutyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL;

Uzasadnienie:

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [62].

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z T2DM i niewystarczającą kontrolą glikemii wskutek stosowania co najmniej dwóch leków hipoglikemizujących, **należy dodać**

kolejny lek z niestosowanej dotychczas grupy farmakoterapeutycznej, przy czym u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz otyłością w pierwszej kolejności należy dołączyć inhibitor SGLT-2 lub analog GLP-1 (GLP-1/GIP) [1]. Zarówno inhibitor SGLT-2 jak i analogi GLP-1 są finansowane ze środków publicznych w T2DM u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą pomimo stosowania co najmniej 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Inhibitory SGLT-2 oraz analogi GLP-1, preferowane przez wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i otyłością, ze względu na udowodniony, korzystny wpływ na zmniejszenie masy ciała i ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych [1], są refundowane, a tym samym mogą być stosowane w praktyce w Polsce dopiero od **3. linii leczenia** [52]. Obydwie grupy leków posiadają zbliżone wskazanie refundacyjne (Rozdz. 4, Tabela 15), obejmujące pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy czym do **zastosowania GLP-1 konieczne jest rozpoznanie otyłości ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)**, natomiast **SGLT-2 mogą być stosowane (w ramach refundacji) również u pacjentów bez otyłości**.

Pomimo zbliżonego wskazania refundacyjnego, obejmującego wspólną część pacjentów, należy zwrócić uwagę na różne mechanizmy działania, drogę i częstotliwość podawania oraz koszty terapii, wpływające na sekwencję stosowania leków. Inhibitory SGLT-2 podawane są codziennie drogą doustną i związane są z koniecznością niższej dopłaty przez pacjenta niż podawane w formie podskórnych wstrzyknięć raz w tygodniu analogi GLP-1. Ponadto inhibitory SGLT-2 wykazują korzystne działanie hipoglikemizujące, natomiast ich wpływ na redukcję masy ciała jest niewielki, dlatego u pacjentów z cukrzycą typu 2 wybierane są przede wszystkim, gdy konieczna jest poprawa kontroli glikemii, a kwestia redukcji masy ciała nie jest czynnikiem kluczowym [38]. W sytuacjach, gdy konieczna jest zarówno kontrola glikemii jak i masy ciała, wówczas preferowane są analogi GLP-1, które redukują zarówno poziom glikemii, ale również masę ciała, natomiast ich stosowanie jest bardziej uciążliwe dla pacjentów ze względu na formę podania, a także wyższą odpłatność pacjenta.

Stąd też inhibitory SGLT-2 będą wybierane wcześniej oraz przez odmienne grupy pacjentów niż analogi GLP-1. Tirzepatyd jako agonista receptorów GLP-1/GIP cechuje się zbliżonym mechanizmem działania oraz sposobem podawania jak analogi GLP-1, natomiast wykazuje jeszcze silniejsze działanie zarówno na kontrolę glikemii jak i na redukcję masy ciała, stąd będzie on wybierany jako alternatywa dla analogów GLP-1, dlatego najprawdopodobniej będzie zastępował wyłącznie refundowane opcje z tej grupy. Powyższe stanowisko wspierają dokumenty z procesów refundacyjnych tirzepatydu w Wielkiej Brytanii oraz Australii, w ramach których zarówno eksperci kliniczni, jak i komitety naukowe działające przy agencjach były zgodne, **że odpowiednim komparatorem dla tirzepatydu są analogi GLP-1**, ze względu na ich właściwości farmakologiczne oraz ich późniejsze stosowanie w algorytmie postępowania niż terapii doustnych, w związku z trudnościami związanymi z wdrożeniem podskórnej drogi podawania oraz wyższego kosztu terapii [53, 60]. **Wobec powyższego głównym komparatorem dla tirzepatydu będą podlegające refundacji analogi GLP-1, stosowane w ramach zindywidualizowanej terapii add-on do doustnych leków przeciwcukrzycowych tj. semaglutyd oraz dulaglutyd** (stan na: styczeń 2025 r.) [52].

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, insulinoterapia powinna być włączana do leczenia dopiero po analogach GLP-1, co wynika zarówno z trudności związanych z odpowiednim dawkowaniem insuliny, jak i ryzykiem hipoglikemii wskutek jej stosowania, a także wyższymi korzyściami klinicznymi związanymi ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1. Dodatkowo w przypadku pacjentów rozpoczynających insulinoterapię, leczenie analogami GLP-1 powinno być kontynuowane [5, 51]. Wobec powyższego, tirzepatyd jako analog GLP-1/GIP będzie w praktyce stosowany przed wdrożeniem insulinoterapii, a tym samym **insuliny bazalne nie będą stanowiły odpowiedniego komparatora w analizach HTA**. Również refundowane produkty złożone, zawierające insulinę oraz analog GLP-1, choć znajdujące się w tej samej grupie limitowej co analogi GLP-1 (252.0) i wskazaniu refundacyjnym, obejmującym populację docelową, będą wybierane po wyczerpaniu możliwości leczenia z wykorzystaniem terapii nieinsulinowych. Z tego względu preparat złożony, zawierający **insulinę glargine i analog GLP-1 liksysenatyd nie będzie stanowił komparatora w analizach HTA**.

Metformina i pochodne sulfonilomocznika refundowane są u wszystkich pacjentów z T2DM bez dodatkowych ograniczeń, natomiast inhibitory DPP-4 – głównie po niepowodzeniu monoterapii metforminą [52]. Wobec powyższego ww. grupy leków wykorzystywane są u pacjentów z T2DM głównie w pierwszych dwóch liniach leczenia, kiedy nie ma możliwości zastosowania (w ramach refundacji) leków cechujących się korzystniejszym profilem działania tj. flozyn lub analogów GLP-1. Wnioskowana interwencja (tirzepatyd), podobnie jak aktualnie dostępne analogi GLP-1, stanowiła będzie terapię dodaną (*add-on*) do zindywidualizowanych schematów złożonych z metforminy, pochodnej sulfonilomocznika i DPP-4. Tym samym **nie należy rozważać powyższych grup leków doustnych jako odpowiednich komparatorów dla tirzepatyd**.

PUNKTY KOŃCOWE

- Kontrola glikemii: HbA1c, poziom glukozy na czczo, samodzielna kontrola stężenia glukozy
- Kontrola masy ciała: zmiana masy ciała, BMI, obwód pasa;
- Profil lipidowy;
- Powikłania sercowo-naczyniowe;
- Jakość życia;
- Bezpieczeństwo (ogólny profil bezpieczeństwa i szczególne zdarzenia niepożądane).

Uzasadnienie:

Uwzględniono punkty końcowe zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016 oraz wytycznymi EMA dla prowadzenia badań klinicznych w cukrzycy [40, 62].

METODYKA

- Badania randomizowane,
- Badania opisujące efektywność rzeczywistą,
- Przeglądy systematyczne,

- Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

Uzasadnienie:

Metodyka badań zgodna z wytycznymi AOTMiT 2016 [62].

7. Wstępna analiza kliniczna

Cel i metodyka wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej była ocena dostępności dowodów naukowych w zdefiniowanej populacji docelowej, ze szczególnym uwzględnieniem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z wybranymi komparatorami (tj. semaglutydem lub dulaglutydem), a w przypadku ich braku – ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (metodą Buchera lub zestawienia jakościowego) w populacji docelowej lub populacji do niej zbliżonej.

[Redacted text block]

Wyniki wstępnej analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski ze wstępnej analizy klinicznej

8. Charakterystyka ocenianych interwencji

8.1. Tirzepatyd (Mounjaro)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny; kod ATC: A10BX16 [4].

Mechanizm działania: tirzepatyd jest długo działającym agonistą receptorów GIP i GLP-1, cechuje się wobec nich wysokim stopniem selektywności oraz powinowactwem. Obydwa receptory występują na komórkach wewnątrzwydzielniczych α i β trzustki, komórkach mózgu, serca, naczyń krwionośnych, komórkach układu immunologicznego (leukocytach), jelita i nerki. Receptory GIP występują także na adipocytach. Działanie tirzepatyd na receptory GIP jest podobne do działania naturalnego hormonu GIP, natomiast działanie na receptory GLP-1 jest słabsze w porównaniu z naturalnym hormonem GLP-1 [4].

Wskazania do stosowania: leczenie osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych:

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [4].

Ponadto tirzepatyd wskazany jest w uzupełnieniu diety o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, w tym utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym ≥ 30 kg/m² (otyłość) lub od ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² (nadwaga) z współistniejącą co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba układu sercowo-naczyniowego, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2) [4].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [4].

Dawkowanie i sposób podania: początkowa dawka tirzepatyd wynosi 2,5 mg raz w tygodniu. Po 4 tygodniach należy zwiększyć dawkę do 5 mg raz w tygodniu. Po upływie co najmniej 4 tygodni leczenia aktualnie stosowaną dawką, można zwiększać dawkę w przyrostach co 2,5 mg, jeśli zajdzie taka potrzeba. Zalecane dawki podtrzymujące to 5, 10 i 15 mg, a maksymalna – 15 mg raz w tygodniu [4].

W przypadku dodania tirzepatyd do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą, inhibitorem transportera sodowo-glukozowego typu 2, uprzednio stosowane leki można podawać w tej samej

dawce. W przypadku stosowania pochodnej sulfonilomocznika i/lub insuliny można rozważyć zmniejszenie dawek ww. leków, w celu ograniczenia ryzyka hipoglikemii [4].

Tirzepatyd podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia. Dawkę można podać o dowolnej porze w ciągu dnia, podczas posiłku lub między posiłkami. Miejsca wstrzyknięcia każdej dawki należy zmieniać rotacyjnie [4].

Działania niepożądane: bardzo częste ($\geq 1/10$): hipoglikemia (w przypadku stosowania z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną), nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcie; częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): reakcje nadwrażliwości, hipoglikemia (w przypadku stosowania z metforminą i inhibitorem SGLT-2), zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, wymioty, niestrawność, zaparcie, rozdęcie brzucha, odbijanie się, wzdęcia, choroba refluksowa żołądka i przełyku, wypadanie włosów, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wzrost częstości akcji serca, wzrost stężenia kalcytoniny, lipazy i amylazy [4].

Status rejestracyjny: Tirzepatyd został zarejestrowany po raz pierwszy na terenie Unii Europejskiej pod nazwą handlową Mounjaro na podstawie pozwolenia wydanego firmie Eli Lilly Nederland B.V., 15 września 2022 r. [1].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Mounjaro nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [52].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Mounjaro 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 10 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 12,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 15 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 10 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 12,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 15 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)

- Mounjaro 2,5 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 5 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 7,5 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 10 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 12,5 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 15 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.) [4].

8.2. Semaglutyd (Ozempic)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06 [78].

Mechanizm działania: semaglutyd to analog GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu [78].

Działanie semaglutylu polega na zmniejszeniu stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, w sytuacji wysokiego stężenia glukozy we krwi. Dodatkowo zmniejszenie stężenia glukozy wywoływane jest poprzez niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Efektem działania semaglutylu jest zmniejszenie masy ciała i masy tłuszczowej w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, na skutek hamowania apetytu [78].

Dane z badań klinicznych i przedklinicznych wskazują na korzystny wpływ semaglutylu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie ciśnienia skurczowego, zmniejszenie stanu zapalnego oraz zmniejszenie rozwoju miażdżycy tętnic [78].

Wskazania do stosowania: u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,
- lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [78].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [78].

Dawkowanie i sposób podania: początkowa dawka semaglutytu to 0,25 mg raz na tydzień. Po 4 tyg. dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do odpowiednio 1 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy glikemii. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 1 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii [78].

W przypadku dodania semaglutytu do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą, i/lub tiazolidynodionem i/lub inhibitorem kotranspoertera sodowo-glukozowego typu 2, uprzednio stosowane leki można podawać w tej samej dawce. W przypadku stosowania pochodnej sulfonilomocznika i/lub insuliny można rozważyć zmniejszenie dawek ww. leków, w celu ograniczenia ryzyka hipoglikemii [78].

Semaglutyd należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmienić bez dostosowywania dawki. Leku nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo. Produkt leczniczy należy podawać raz na tydzień o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku [78].

Działania niepożądane: bardzo częste ($\geq 1/10$): hipoglikemia (podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika), nudności, biegunka; częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipoglikemia (podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej, wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, zaparcie, dyspepsja, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, odbijanie się, nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych, kamica żółciowa, zmęczenie, zwiększona aktywność lipazy i amylazy, zmniejszenie masy ciała [78].

Status rejestracyjny: semaglutyd pod nazwą handlową Ozempic został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novo Nordisk A/S dnia 8 lutego 2018 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 21 września 2022 r. [78].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie produkty lecznicze Ozempic w dawce 0,25, 0,5 i 1 mg, w postaci roztworu do wstrzykiwań, są finansowane ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej (WLR A) we wskazaniu obejmującym cukrzycę typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu. Poziom odpłatności preparatów wynosi 30% [52].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Ozempic 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (Novo Nordisk A/S)

- Ozempic 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu (Novo Nordisk A/S)
- Ozempic 1 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu (Novo Nordisk A/S)
- Ozempic 2 mg roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu (Novo Nordisk A/S) [78].

8.3. Dulaglutyd (Trulicity)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny, kod ATC: A10BJ05 [79].

Mechanizm działania: dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora GLP-1. W porównaniu do natywnego GLP-1, dulaglutyd cechuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania (4,7 dnia vs. 1,5–2 min) oraz jest odporny na rozkład przez DPP-4 [79].

Dulaglutyd wykazuje działanie hipoglikemizujące poprzez wzrost uwalniania insuliny z komórek beta trzustki w obecności zwiększonego stężenia glukozy, hamowanie wydzielania glukagonu, którego nadmiernie wysokie stężenie odnotowywane jest u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz hamowanie tempa opróżniania żołądka [79].

Wskazania do stosowania: w leczeniu pacjentów 10 lat i powyżej z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń:

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [79].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [79].

Dawkowanie i sposób podania: u osób dorosłych zalecana dawka dulaglutylu w monoterapii wynosi 0,75 mg raz w tygodniu, natomiast w leczeniu uzupełniającym – 1,5 mg raz w tygodniu. W razie potrzeby dawkę 1,5 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tyg. do 3 mg raz w tygodniu. Dawkę 3 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tyg. do 4,5 mg. Maksymalna dawka wynosi 4,5 mg raz w tygodniu [79].

W przypadku dodania semaglutylu do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą, i/lub pioglitazonem i/lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, uprzednio stosowane leki można podawać w tej samej dawce. W przypadku stosowania pochodnej sulfonilomocznika i/lub insuliny można rozważyć zmniejszenie dawek ww. leków, w celu ograniczenia ryzyka hipoglikemii [79].

Dulaglutyd należy wstrzykiwać podskórnie w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia. Produktu nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo. Dawkę można podać o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub między posiłkami [79].

Działania niepożądane: bardzo częste ($\geq 1/10$) hipoglikemia (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną, glimepirydem, metforminą lub metforminą i glimepirydem), nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha; częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipoglikemia (w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem), osłabienie apetytu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia, rozdęcie jamy brzusznej, refluks żołądkowo-przłykowy, odbijanie się, zmęczenie, tachykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia [79].

Status rejestracyjny: dulaglutyd pod nazwą handlową Trulicity po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Eli Lilly Nederland B.V. dnia 21 listopada 2014 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 23 sierpnia 2019 r. [79].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie produkty lecznicze Trulicity w dawkach 0,75, 1,5, 3 i 4,5 mg, w postaci roztworu do wstrzykiwań, są finansowane ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej (WLR A) we wskazaniu obejmującym cukrzycę typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu. Poziom odpłatności preparatów wynosi 30% [52].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Trulicity 0,75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Trulicity 1,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Trulicity 3 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Trulicity 4,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Eli Lilly Nederland B.V.) [79].

9. Bibliografia

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2023) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą - 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes* 4(3–4):1–155.
2. Czupryniak L. (2011) Stężenie glukozy na czczo i cukrzyca a ryzyko zgonu z różnych przyczyn. Dostęp: <https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/010/866/original/23-25.pdf?1468501516> (18.8.2023).
3. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/113/AWA/113_AWA_OT.423.0.21.2023_Invokana_15112023_BIP_REOPTR.pdf (30.11.2023).
4. ChPL Mounjaro (INN-tirzepatide). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pl.pdf (4.12.2024).
5. ADA. (2024) Standard of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care* 47(Suppl1):S1–S322.
6. Filon J. Cukrzyca - wyzwanie zdrowia publicznego w XXI w. Dostęp: http://pbc.biaman.pl/Content/60948/Cukrzyca_wyzwanie_zdrowia_publicznego_w_XXI_w.pdf (30.11.2023).
7. (2021) IDF Diabetes Atlas 10th Edition. Dostęp: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (27.7.2023).
8. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, Tabesh M, Koye DN, Shaw JE. (2019) Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* (366):i5003.
9. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Andes LJ, Balicer R, Baviera M, Boersma-van Dam E, Booth GL, Chan JCN, Chua YX, Fosse-Edorh S, Fuentes S, i in. (2021) Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 9(4):203–211.
10. The IDF Diabetes Atlas, 10th Edition. Poland Country report. Dostęp: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/158/pl.html> (27.7.2023).
11. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Maysiglu (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/118/AWA/118_AWA_OT.4230.14.2022_Maysiglu_T2DM_BIP_REOPTR.pdf (1.12.2023).
12. (2024) Świadczenia związane z cukrzycą. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/cukrzyca-2018-2023> (31.7.2024).
13. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/113/AWA/113_OT.4230.17.2021_TRULICITY_AWA_29.09.2021_BIP_REOPTR.pdf (1.12.2023).
14. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Leśniak W, Topór-Mądry R, Jankowski M, Grzeszczak W, Sieradzki J, Under The Patronage Of Diabetes Poland FTASG. (2014) Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of more than ten years' duration — results of ARETAEUS2-Grupa Study. *Endokrynologia Polska* 65(3):158–168.
15. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Leśniak W, Topór-Mądry R, Michałajko M, Jankowski M, Strzeszyński Ł, Sieradzki J, Czupryniak; Aretaeus2 Study Group L. (2013) Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of short duration: results of the ARETAEUS2-Grupa study. *Polish Archives of Internal Medicine* 123(11):573–581.
16. NFZ o zdrowiu, cukrzyca. Dostęp: https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca (27.7.2023).
17. Priorytet dla Polski - Zmniejszenie zapadalności na choroby cywilizacyjne i umieralności z ich powodu. Dostęp: https://sdg.gov.pl/statistics_nat/3-1-e/ (28.7.2023).
18. [Redacted]

19. Sieradzki, Płaczekiewicz-Jankowska. (2023) Medycyna Praktyczna (2024). Cukrzyca. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. (31.7.2023).
20. Langwiński W., Trzeciak M., Skrzypski M. (2018) Cukrzyca typu 2 - przegląd aktualnego stanu wiedzy. *KOSMOS* 67(3):517–527.
21. Przemysław Piergies. (2016) Postępowanie oraz farmakoterapia w ostrych stanach cukrzycy w leczeniu przedszpitalnym. (1.8.2023).
22. Landgraf R., et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (127(S 01)):S73–S92.
23. Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Nowakowski A. Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2 Część I: Wpływ insulinotropowych hormonów jelitowych (inkretyn) na metabolizm glukozy. *Polish Journal of Endocrinology* 58(6/2007):522–528.
24. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), active form. Dostęp: <https://www.ibl-america.com/glucagon-like-peptide-1-glp-1-active-form/> (23.8.2023).
25. Sieradzki, Płaczekiewicz-Jankowska. (2023) Medycyna Praktyczna (2023). Przewlekłe powikłania cukrzycy. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.4>. (31.7.2024).
26. Vithian K, Hurel S. (2011) Powikłania mikroangiopatyczne: patofizjologia i postępowanie. *Medycyna po Dyplomie* 20(4):51–59.
27. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. (2011) Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 364(9):829–841.
28. Kaptoge S, Seshasai S, Sun L, Walker M, Bolton T, Spackman S, Ataklte F, Willeit P, Bell S, Burgess S, Pennells L, Altay S, Assmann G, Ben-Shlomo Y, Best L, i in. (2023) Life expectancy associated with different ages at diagnosis of type 2 diabetes in high-income countries: 23 million person-years of observation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 11(10):731–742.
29. Wytyczne PTD (2022). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Dostęp: <https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf> (28.7.2023).
30. Shanlikian G. Genemedic Health Institute - Tirzepatide. Dostęp: <https://www.genemedics.com/tirzepatide> (1.8.2024).
31. Nauck MA, D'Alessio DA. (2022) Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* 21(1):169.
32. Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, Considine G, Cox AL, Bowsman LM, Robins DA, Haupt A, Duffin KL, Ruotolo G. (2022) The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obesity Metabolism* 24(1):148–153.
33. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooinenejad A, Bray R, Karanikas CA, Duffin KL, Robins DA, Haupt A. (2020) Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 43(6):1352–1355.
34. Heerspink et al. (2022) Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10(11):774–785.
35. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. (2022) Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10(6):393–406.
36. Nicholls et al. (2024) Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *American Heart Journal* 267:1–11.
37. The pros and cons of insulin therapy for diabetes. Dostęp: <https://nowpatient.com/blog/the-pros-and-cons-of-insulin-therapy-for-diabetes> (5.12.2024).
38. ADA. (2024) Standards of Care in Diabetes: Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Diabetes Care Supplement_1*(47):S158-178.
39. ADA. (2002) Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 3(3):175–179.
40. EMA. (2023) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2_en.pdf (2.8.2023).
41. Stratton et al. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405–412.
42. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. (2008) Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 358(24):2545–2559.

43. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. (2008) Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 358(6):580–591.
44. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, Wetterslev J. (2015) Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* (7):CD008143.
45. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. (2009) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 373(9677):1765–1772.
46. Falkentoft et al. (2023) Risk of first-time major cardiovascular event among individuals with newly diagnosed type 2 diabetes: data from Danish registers. *Diabetologia* (66):2017–2029.
47. Modern Healthcare Institute (2022) Rozwój terapii w diabetologii. Dostęp: <https://diabetyk.org.pl/wp-content/uploads/2022/11/Raport.pdf> (22.8.2022).
48. Paweł Drągowski, Urszula Czyżewska, Eryk Cekała, Paulina Lange, Rafał Zadykowicz, Anna Sójka, Justyna Brzezińska. (2014) Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2(39):163–166.
49. ZUS. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (18.10.2022).
50. NICE (2022). Type 2 diabetes in adults: managment. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493> (10.11.2023).
51. Davies et al. (2022) 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* 65(12):1925–1966.
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> (23.12.2024).
53. NICE (2023). Tirzepatide for treating type 2 diabetes. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta924/resources/tirzepatide-for-treating-type-2-diabetes-pdf-82615547603653> (2.11.2023).
54. SMC (2009). Liraglutide 6mg/mL prefilled pen for injection (3mL) (Victoza). Dostęp: https://scottishmedicines.org.uk/media/1948/liraglutide_victoza_non_sub_final_august_2016_for_website.pdf (5.12.2024).
55. SMC (2015). Dulaglutide 0.75mg and 1.5mg solution for injection in pre-filled pen (Trulicity). Dostęp: https://scottishmedicines.org.uk/media/1587/dulaglutide_trulicity_final_december_2015_amended_040116_for_website.pdf (5.12.2024).
56. SMC (2018). Semaglutide 0.25mg, 0.5mg and 1mg solution for injection in pre-filled pen (Ozempic). Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/media/4009/semaglutide-ozempic-final-nov-2018-amended-070119-for-website.pdf> (5.12.2024).
57. SMC (2020). Semaglutide 3mg, 7mg and 14mg tablets (Rybelsus). Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/media/5361/semaglutide-rybelsus-abbreviated-final-august-2020docx-for-website.pdf> (5.12.2024).
58. SMC. (2024) Tirzepatyd (Mounjaro). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tirzepatide-mounjaro-smc2633-full/> (5.12.2023).
59. HAS (2024) Summary of opinion tirzepatide MOUNJARO 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg and 15 mg solution for injection in pre-filled pen. Dostęp: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/mounjaro_dt2_170724_summary_ct20759.pdf (15.9.2025).
60. PBAC. (2023) Public summary document - July 2023 PBAC Meeting. Tirzepatide. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/tirzepatide-psd-july-2023.pdf> (5.12.2023).
61. PBAC. (2023) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Outcomes - July 2023 PBAC Meeting. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-07/pbac-web-outcomes-07-2023-v2.pdf> (5.12.2023).
62. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (17.5.2017).
63. [REDACTED]
64. [REDACTED]

[REDACTED]

78. ChPL Ozempic (INN-semaglutide). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf (26.7.2024).

79. ChPL Trulicity (INN-dulaglutide). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf (26.7.2024).

10. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba pacjentów z rozpoznaną T2DM (ICD-10: E11) według danych NFZ [3]	12
Tabela 2.	Chorobowość rejestrowana cukrzycy (ICD-10: E10–E14) u dorosłych w wieku 18 lat – dane NFZ [12]	13
Tabela 3.	Zapadalność na cukrzycę u osób dorosłych w latach 2013–2018 – dane NFZ [16]	13
Tabela 4.	Zapadalność rejestrowana cukrzycy (ICD-10: E10–E14) u dorosłych w wieku 18 lat – dane NFZ [12]	15
Tabela 5.	Czynniki wpływające na rozwój T2DM [22]	17
Tabela 6.	Zasady rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy wg PTD [1]	18
Tabela 7.	Charakterystyka ostrych stanów hiperglikemicznych [1]	20
Tabela 8.	Wykaz leków nieinsulinowych stosowanych w terapii T2DM [1]	27
Tabela 9.	Refundacja leczenia cukrzycy w mln zł – dane NFZ [12]	32
Tabela 10.	Świadczenia z rozpoznaniem cukrzycy – dane NFZ [12]	33
Tabela 11.	Realizacja recept na refundowane leki stosowane w cukrzycy, paski do oznaczania glukozy we krwi i igły do wstrzykiwaczy – dane NFZ [12]	33
Tabela 12.	Powikłania cukrzycy w liczbach – dane NFZ z 2018 r. [16]	34
Tabela 13.	Absencja chorobowa z powodu T2DM (dane ze strony internetowej ZUS) [49]	34
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne w T2DM	35
Tabela 15.	Podsumowanie refundowanych terapii przeciwcukrzycowych w T2DM [52]	42
Tabela 16.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania tirzepatytu w leczeniu T2DM	46
		53
		56
		60
Tabela 20.	Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny refundowanych leków przeciwcukrzycowych [52]	74
Tabela 21.	Wykaz leków przeciwcukrzycowych nierefundowanych w Polsce	80
Tabela 22.	Kryteria włączenia i wykluczenia w przeglądzie Open Health 2023 zgodnie z PICO	82
Tabela 23.	Strategia wyszukiwania dla aktualizacji przeglądu Open Health 2023 w bazie MEDLINE i Pubmed-not-MEDLINE (przez Embase)	84
Tabela 24.	Strategia wyszukiwania dla aktualizacji przeglądu Open Health 2023 w bazie Embase (przez Embase)	86
Tabela 25.	Strategia wyszukiwania dla aktualizacji przeglądu Open Health 2023 w The Cochrane Library	87
Tabela 26.	Publikacje odnalezione w toku przeszukania aktualizacyjnego dla SLR Open Health 2023	89
Tabela 27.	Badania wykluczone podczas aktualizacji SLR	95

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Liczba osób z cukrzycą wśród dorosłych (20–79 lat) w poszczególnych grupach wiekowych w 2021 r. i prognozowana chorobowość w 2045 r. [7]	10
Wykres 2.	Standaryzowane wiekiem wskaźniki zapadalności w poszczególnych krajach w latach 1995–2015 [9]	11
Wykres 3.	Liczba pacjentów z cukrzycą w wieku 20–79 lat w Polsce według danych IDF	12

Wykres 4.	Wskaźnik zapadalności w latach 2013 i 2018 według grup wiekowych [16].....	14
Wykres 5.	Prognoza NFZ zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019–2025 [16].....	14
Wykres 6.	Liczba zgonów w wyniku cukrzycy na 100 tys. ludności – dane GUS [17].....	15

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Krzywa przedstawiająca rozwój T2DM [20].....	16
Rysunek 2.	Schemat działania GLP-1 i GIP w T2DM [24].....	18
Rysunek 3.	Szacowana liczba utraconych lat życia w zależności od wieku rozpoznania T2DM [28]...22	
Rysunek 4.	Zależność pomiędzy ryzykiem zgonu a wiekiem w momencie rozpoznania T2DM [28]....23	
Rysunek 5.	Mechanizm działania tirzepatydu [4]	29
Rysunek 6.	Algorytm PTD dla pacjentów z T2DM leczonych uprzednio w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami [1].....	38
		84
		89

Aneks A. Materiały dodatkowe

A.1. Status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 20.
Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny refundowanych leków przeciwcukrzycowych [52]

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja				Refundacja			
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
Pochodne biguanidu	Metformina	Avamina	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–4,80 zł	15.0	TAK
		Avamina SR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	8,55–19,55 zł	15.0	TAK
		Diabufor XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,03–8,12 zł	15.0	TAK
		Etform SR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,00–21,96 zł	15.0	TAK
		Formetic	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–6,40 zł	15.0	TAK
		Glucophage XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	8,56–24,28 zł	15.0	TAK
		Metfromax	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	2,67–6,40 zł	15.0	TAK
		Metformax SR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	8,49–18,82 zł	15.0	TAK
		Metformin Bleufish	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–3,50 zł	15.0	TAK
		Ranmet XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,03–8,12 zł	15.0	TAK
		Siofor	Tabletki powlekane	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,24–6,40 zł	15.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Refundacja				
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
		/ 500, 850, 1000 mg							
		Siofor XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,95–28,33 zł	15.0	TAK
		Symformin XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,94–16,04 zł	15.0	TAK
		Zenofor	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–6,40 zł	15.0	TAK
		Zenofor SR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,81–11,11 zł	15.0	TAK
Pochodne sulfonylomocznika	Glimepiryd	Amaryl	Tabletki / 1, 2, 3, 4 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	4,59–7,36 zł	16.0	TAK
		Glibetic	Tabletki / 1, 2, 3, 4 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,97–5,79 zł	16.0	TAK
		GlimeHexal	Tabletki / 1, 2, 3, 4, 6 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–9,60 zł	16.0	TAK
		Symglic	Tabletki / 1, 2, 3, 4, 6 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–9,60 zł	16.0	TAK
	Glipizyd	Glipizide BP	Tabletki / 5 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	9,26 zł	16.0	TAK
	Gliklazyd	Clazicon	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 30, 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,51 zł	16.0	TAK
		Diabrezide,	Tabletki / 80 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	7,85 zł	16.0	TAK
		Diagen	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,51 zł	16.0	TAK
		Diaprel MR	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 30 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	16,53 zł	16.0	TAK
		Diazidan	Tabletki / 80 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	10,36 zł	16.0	TAK
		Gliclada	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 30, 60, 90 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	8,65–16,45 zł	16.0	TAK
		Gliclazide Medreg	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 30 mh	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,51	16.0	TAK
		Oziclide MR	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	9,04–17,17 zł	16.0	TAK
		Symazide MR	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 30, 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,62–10,30 zł	16.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Wskazanie	Refundacja			Lista 65+
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	
Inhibitory glukozydazy	Akarboza	Adeksa	Tabletki / 50, 100 mg	Rp	Cukrzyca	30%	5,15–5,58 zł	17.0	TAK
Inhibitory DPP-4	Sitagliptyna	Januvia	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% przez co najmniej 3 mies.	30%	52,75 zł	258.0	TAK
		Juzina	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,80 zł	258.0	TAK
		Simlerid	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	21,79 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin SUN	Tabletki powlekane / 50, 100 mg	Rp		30%	13,96–26,34 zł	258.0	TAK
		Ansifora	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,89 zł	258.0	TAK
		Jazeta	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,80 zł	258.0	TAK
		Lonamo	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	9,82–17,78 zł	258.0	TAK
		Maysiglu	Tabletki powlekane / 50, 100 mg	Rp		30%	9,33–17,78 zł	258.0	TAK
		Sigletic	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,42 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin Adamed	Tabletki powlekane / 50, 100 mg	Rp		30%	5,21–8,92 zł	258.0	TAK
		Sitagliptn Aurovitas	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,80 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin BIOTON	Tabletki powlekane / 50, 100 mg	Rp		30%	8,80–9,44 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin STADA	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	9,91 zł	258.0	TAK
		Symgliptin	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	9,89 zł	258.0	TAK
	Wildagliptyna	Anvildis	Tabletki / 50 mg	Rp	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% przez co najmniej 3 mies.	30%	20,62 zł	258.0	TAK
		Gliptivil	Tabletki / 50 mg	Rp		30%	11,16–20,64 zł	258.0	TAK
		Glypvilo	Tabletki / 50 mg	Rp		30%	19,39 zł	258.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Wskazanie	Refundacja			
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
Leki złożone (inhibitor DPP- 4+biguanidy)	Sitagliptyna +metformina	Kwikaton	Tabletki / 50 mg	Rp	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30	5,66–9,89 zł	258.0	TAK
		Viglita	Tabletki / 50 mg	Rp		30%	5,44–9,20 zł	258.0	TAK
		Depepsit Met	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 50+500, 50+1000, 100+1000 mg	Rp		30%	35,69 zł	258.0	TAK
		Eprocliv	Tabletki powlekane / 50+1000 mg	Rp	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% przez co najmniej 3 mies.	30%	21,79 zł	258.0	TAK
		Jamesi	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	21,44–22,24 zł	258.0	TAK
		Janumet	Tabletki powlekane / 50+1000 mg	Rp		30%	52,75 zł	258.0	TAK
		Juzimette	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	10,77 zł	258.0	TAK
		Lonamo Duo	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	21,44 zł	258.0	TAK
		Metformax Combi	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	19,99–23,64 zł	258.0	TAK
		Metformax SR Combi	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 50+100, 100+1000 mg	Rp		30%	17,99–41,98 zł	258.0	TAK
		Metsigletic	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	8,77 zł	258.0	TAK
		Symetlip	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	10,30 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks	Tabletki powlekane/ 50+1000 mg	Rp		30%	10,22	258.0	TAK
		Maymetsi	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	18,33 zł	258.0	TAK
		Combodiab	Tabletki powlekane / 50+1000 mg	Rp		30%	10,30 zł	258.0	TAK
	Wildagliptyna +metformina	Anvildis Duo	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	10,81 zł	258.0	TAK
		Gliptvil Combo	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	10,80 zł	258.0	TAK
		Vimetso	Tabletki powlekane	Rp		30%	19,39 zł	258.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Refundacja				
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
		/ 50+850, 50+1000 mg							
Inhibitory SGLT-2	Dapagliflozyna	Forxiga	Tabletki powlekane / 10 mg	Rp	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość	30%	48,05 zł	251.0	TAK
	Empagliflozyna	Jardiance	Tabletki powlekane / 10 mg	Rp	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	30%	67,31 zł	251.0	TAK
	Kanagliflozyna	Invokana	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp	1)potwierdzona choroba sercowo- naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	30%	48,05 zł	251.0	TAK
Agoniści receptora GLP-1	Semaglutyd	Ozempic	Roztwór do wstrzykiwań / 0.25, 0.5, 1 mg	Rp	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo- naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	30%	127,55 zł	252.0	TAK
	Dulaglutyd	Trulicity	Roztwór do wstrzykiwań/ 0.75, 1.5, 3, 4.5 mg	Rp	1)potwierdzona choroba sercowo- naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	30%	59,14	252.0	TAK
Leki złożone (agonista receptora GLP-1 +insulina bazalna)	Insulina glargine +liksyzenatyd	Suliqua	Roztwór do wstrzykiwań / 100+33, 100+50 j/ml+mcg/ml	Rp		30%	94,55–129,26 zł	252.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Refundacja					
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+	
Insuliny bazalne ^a	Długo działają- ce analogi insulin	Insulina detemir	Levemir	Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie / 100 j./ml	Rp	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia	30%	98,78 zł	14.3	TAK
		Insulina degludec	Tresiba	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j./ml	Rp		30%	185,21 zł	14.3	TAK
		Insulina glargine	Abasaglar	Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie / 100 j./ml	Rp	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat	30%	93,00 zł	14.3	TAK
			Lantus	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j./ml	Rp		30%	87,90 zł	14.3	TAK
			Toujeo	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykwiaczu / 300 j./ml	Rp	Leczenie cukrzycy u dorosłych	30%	209,47 zł	14.3	TAK
	Insuliny ludzkie	Insulina NPH	Gensulin N	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,38–6,80 zł	14.1	TAK
			Humulin N	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	4,00 zł	14.1	TAK
			Insulatard Penfill	Zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie / 100 j.m./ml	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	4,00 zł	14.1	TAK
			Polhumin N	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,40 zł	14.1	TAK

KD – kategoria dostępności

a) Ze względu na rekomendację wytycznych co do stosowania insulin bazalnych w pierwszej kolejności w T2DM, w zestawieniu pominięto refundowane insuliny posiłkowe oraz produkty złożone typu insulina posiłkowa+insulina bazalna i mieszanki insulin.

Tabela 21.
Wykaz leków przeciwcukrzycowych nierefundowanych w Polsce

Grupa farmakoterapeutyczna	Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Odpłatność pacjenta
Agonista receptora PPAR-γ	Pioglitazon	Np. Actos	Tabletki / 15, 30, 45 mg	Rp	100%
Agonista receptora GLP-1	Eksenatyd	Bydureon	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu / 2 mg	Rp	100%
		Byetta	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu / 5, 10 mcg	Rp	
	Liksysenatyd	Lyxumia	Roztwór do wstrzykiwań / 10, 20 mcg	Rp	100%
	Liraglutyd	Victoza	Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu	Rp	100%
Agonista GLP-1/GIP	Tirzepatyd	Mounjaro	Roztwór do wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym / 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15 mg	Rp	100%
			Roztwór do wstrzykiwań w fiolce / 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15 mg		
Inhibitor SGLT-2	Ertugliflozyna	Steglatro	Tabletki powlekane / 5, 15 mg	Rp	100%
Inhibitor DPP-4	Alogliptyna	Vipidia	Tabletki powlekane / 6.25, 12.5, 25 mg	Rp	100%
	Linagliptyna	Np. Sansik	Tabletki powlekane / 5 mg	Rp	100%
	Saksagliptyna	Onglyza	Tabletki powlekane / 2.5, 5 mg	Rp	100%
Pochodne sulfonilomocznika	Glikwidon	Glunenorm	Tabletki / 30 mg	Rp	100%
	Glibenklamid	Amglidia	Zawiesina doustna / 0.6, 6 mg/ml	Rp	100%
Leki złożone	Alogliptyna+pioglitazon	Incesync	Tabletki powlekane / 12,5/30, 25/30, 25/45 mg	Rp	100%
	Alogliptyna+pioglitazon	Vipdomet	Tabletki powlekane / 12.5/850, 12.5/100 mg	Rp	100%
	Pioglitazon+glimepiryd	Tandemact	Tabletki / 30/2, 30/4 mg	Rp	100%
	Pioglitazon+metformina	Competact	Tabletki powlekane / 15/850 mg	Rp	100%
	Insulina degludec+liraglutyd	Xultophy	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j/ml + 3,6 mg/ml	Rp	100%
	Kanagliflozyna+metformina	Vokanmet	Tabletki powlekane / 50/850, 50/1000, 150/850, 150/1000 mg	Rp	100%
	Dapagliflozyna+metformina	Np. Ebymect	Tabletki powlekane / 5/850, 5/1000 mg	Rp	100%
	Empagliflozyna+linagliptyna	Glyxambi	Tabletki powlekane / 10/5, 25/5 mg	Rp	100%
	Empagliflozyna+metformina	Synjardy	Tabletki powlekane / 5/850, 5/1000, 12,5/850, 12,5/1000 mg	Rp	100%
	Ertugliflozyna+sitagliptyna	Steglujan	Tabletki powlekane / 5/100, 15/100 mg	Rp	100%
	Ertugliflozyna+metformina	Segluromet	Tabletki powlekane / 2.5/850, 2.5/1000, 7.5/850, 7.5/1000 mg	Rp	100%

Grupa farmakoterapeutyczna	Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Odpłatność pacjenta
	Linagliptyna+metformina	Jentaduet	Tabletki powlekane / 2.5/850, 2.5/1000 mg	Rp	100%
	Saksagliptyna+dapagliflozyna	Qtern	Tabletki powlekane / 5/10 mg	Rp	100%
	Saksagliptyna+metformina	Komboglyze	Tabletki powlekane / 2.5/850, 2.5/1000	Rp	100%

W zestawieniu pominięto nierefundowane produkty lecznicze stanowiące alternatywę dla refundowanych produktów leczniczych, zawierających tę samą substancję czynną.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

2 [REDACTED] es [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl)
Strona **86**

Strona 87



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