

**DIAFLIX COMBO®
(DAPAGLIFLOZYNA + METFORMINA)
W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH
Z ZAREJESTROWANYMI**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.1

Poznań, lipiec 2026

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ZAMAWIAJĄCY

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

KONFLIKT INTERESÓW

Opracowanie przygotowane na zlecenie i sfinansowane przez Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY	10
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1 DEFINICJA POPULACJI DOCELOWEJ	11
2.2 DEFINICJA PROBLEMU ZDROWOTNEGO	15
2.3 ETIOLOGIA I PATOGENEZA	15
2.4 KLASYFIKACJA	16
2.5 ROZPOZNANIE	16
2.6 OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA	17
2.7 EPIDEMIOLOGIA	20
2.8 REKOMENDACJE I WYTYCZNE KLINICZNE	22
3. INTERWENCJA – DIAFLIX COMBO	39
3.1 CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	39
3.1.1 Dawkowanie	40
3.1.2 Sposób podawania	41
3.1.3 Przeciwwskazania	41
3.1.4 Przedawkowanie	42
3.1.5 Działania niepożądane	42
3.2 STATUS REJESTRACYJNY TECHNOLOGII	44
3.3 STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE	45
3.4 REKOMENDACJE REFUNDACYJNE DLA LEKU DIAFLIX	45
3.4.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT	45
3.4.2 Rekomendacje organizacji zagranicznych	48
4. DOBÓR KOMPARATORA	51
4.1 POPULACJA OBECNIE OBJĘTA REFUNDACJĄ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH DAPAGLIFLOZYNĘ	62
4.2 POPULACJA OBECNIE NIEOBJĘTA REFUNDACJĄ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH DAPAGLIFLOZYNĘ	66
4.3 ODPOWIEDŹ NA UWAGI AGENCJI DOTYCZĄCE DOBORU KOMPARATORA	69
5. EFEKTY ZDROWOTNE	74
6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW	75
7. PODSUMOWANIE	76
8. ZAŁĄCZNIKI	78
8.1 REFUNDOWANE TECHNOLOGIE OPCJONALNE – SPOSÓB I POZIOM ICH FINANSOWANIA	78
9. SPIS RYSUNKÓW	170
10. SPIS TABEL	171
11. BIBLIOGRAFIA	172

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

AEs	zdarzenie niepożądane	<i>Adverse Events</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	-
ASR	współczynnik standaryzowany wiekiem	<i>Age- Standardised Rates</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego	-
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością	<i>Disability-Adjusted Life Years</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	-
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane	<i>Serious Adverse Events</i>
UI	przedział niepewności	<i>Uncertainty Interval</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organization</i>

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

AACE	-	<i>American Association of Clinical Endocrinology</i>
ADA	-	<i>American Diabetes Association</i>
ADS	-	<i>Australian Diabetes Society</i>
ASR	współczynnik standaryzowany wiekiem	<i>age- standardised rates</i>
AWMSG	-	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AVSCD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>
BMI	wskaźnik masy ciała	<i>Body Mass Index</i>
CDA	-	<i>Canadian Diabetes Association</i>
CDA-AMC	-	<i>Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada</i>
CKD/PChN	przewlekła choroba nerek	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CVD	choroba sercowo-naczyniowa	<i>Cardiovascular Disease</i>
DAPA	dapagliflozyna	
DBP	ciśnienie krwi rozkurczowe	<i>Diastolic Blood Pressure</i>
DPP-4i	inhibitory dipeptydylopeptydazy 4	<i>Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors</i>
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ESC	-	<i>European Society of Cardiology</i>
G-BA		<i>Germaninsasmer Bundesausschluss</i>
GIP	glukozozależny peptyd insulinitropowy	<i>Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GLP-1 RA	agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1	<i>Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists</i>
HAS	-	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana	-
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości	<i>High density lipoprotein</i>
HF	niewydolność serca	<i>Heart Failure</i>
HFmrEF	niewydolność serca z umiarkowanie obniżoną frakcją wyrzutową	<i>Heart Failure With Mildly Reduced Ejection Fraction</i>
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	<i>Heart Failure With Preserved Ejection Fraction</i>
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
IQWiG	-	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	<i>major adverse cardiovascular events</i>
MASH	metabolicznie uwarunkowane zapalenie wątroby	<i>Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis</i>
MASLD	metabolicznie uwarunkowana tłuszczeniowa choroba wątroby	<i>Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease</i>
MET	Metformina	

NAFLD	niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NICE	-	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	-	<i>New York Heart Association</i>
OGTT	doustny test tolerancji glukozy	<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
PAD/PAOD	Choroba tętnic obwodowych/Obwodowa choroba niedokrwienna kończyn	<i>Peripheral Arterial Disease/Peripheral Arterial Occlusive Disease</i>
PBAC	-	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	-	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PPAR-γ	receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>
PTAC/PHARMAC	-	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee/Pharmaceutical Management Agency</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne	-
SBP	ciśnienie krwi skurczowe	<i>Systolic Blood Pressure</i>
SGLT-2i	inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2	<i>Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors</i>
SMC	-	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SU	pochodne sulfonilomocznika	<i>Sulfonylureas</i>
T2DM/DM2	cukrzyca typu 2	<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>
TOD	uszkodzenie narządów docelowych	<i>Target Organ Damage</i>
TZD	tiazolidynediony	<i>Thiazolidinediones</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organization</i>

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2026 r. poz. 19).
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345 z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. z 2025 r. poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461).
Wytyczne HTA	+ Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 + Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie aktualnych wytycznych postępowania, zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Diafrix Combo, będącego produktem złożonym z dwóch substancji czynnych (dapagliflozyna + metformina) w jednej tabletce. Wnioskowane jest objęcie Diafrix Combo w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, tj. w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 2 u jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

- + u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- + w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi;
- + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Z uwagi na obowiązujące wskazania refundacyjne dla dapagliflozyny, poniżej wyodrębniono subpopulacje chorych z cukrzycą typu 2 stanowiące populację docelową analizy obejmujące zarówno pacjentów już kwalifikujących się do refundacji, jak i grupy obecnie nieobjęte finansowaniem. W szczególności zidentyfikowano subpopulacje odpowiadające zakresowi wskazań rejestracyjnych produktu Diafrix Combo, które – pomimo zgodności z zapisami ChPL oraz aktualnymi wytycznymi klinicznymi – nie są obecnie objęte refundacją dapagliflozyny. Subpopulacje te odzwierciedlają istniejącą lukę refundacyjną, a ich uwzględnienie ma na celu umożliwienie finansowania produktu Diafrix Combo w pełnym zakresie wskazania rejestracyjnego:

Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2):

- + Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
- + Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Populacja obecnie nier refundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2):

- + Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- + Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², niezależnie od albuminurii lub białkomocz.

W opracowaniu przedstawiono również wyniki przeglądu aktualnych zaleceń klinicznych dotyczących analizowanego stanu zdrowotnego.

PROBLEM ZDROWOTNY

Cukrzyca typu 2 (T2DM, ang. *type 2 diabetes mellitus*) jest przewlekłą, postępującą chorobą metaboliczną charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z insulinooporności tkanek obwodowych oraz stopniowo narastającej dysfunkcji komórek β trzustki, odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny.

W rozwoju cukrzycy typu 2 kluczową rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe – w szczególności nadwaga i otyłość (zwłaszcza brzuszna), siedzący tryb życia oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe. Proces chorobowy rozwija się zwykle powoli, często bezobjawowo przez wiele lat, co sprzyja późnemu rozpoznaniu i zwiększa ryzyko powikłań.

W klasyfikacji ICD-10 cukrzyca typu 2 kodowana jest jako E11 – Cukrzyca insulinoniezależna, w tym m.in.:

- + E11.0 – z śpiączką,
- + E11.2 – z chorobami nerek,
- + E11.3 – z powikłaniami okulistycznymi,
- + E11.4 – z powikłaniami neurologicznymi,
- + E11.6 – z innymi powikłaniami określonymi,
- + E11.9 – bez powikłań.

Z punktu widzenia klinicznego, cukrzyca typu 2 jest chorobą ogólnoustrojową, której skutki wykraczają poza zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do licznych powikłań mikroangiopatycznych (retinopatia, nefropatia, neuropatia) oraz makroangiopatycznych (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych), będących główną przyczyną zwiększonej śmiertelności w tej populacji.

Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, 2025), na świecie na cukrzycę choruje ok. 589 mln osób. Duża część przypadków cukrzycy pozostaje nierozpoznana. Szacuje się, że 43% dorosłych pacjentów nie posiada formalnej diagnozy, co przekłada się na około 252 miliony osób nieświadomych swojego stanu zdrowia. Sytuacja ta ma poważne implikacje kliniczne, epidemiologiczne i ekonomiczne, prowadząc do opóźnień w leczeniu, zwiększonego ryzyka powikłań oraz wyższych kosztów terapii i hospitalizacji. Dane epidemiologiczne wskazują jednak na dalszy wzrost liczby chorych w nadchodzących dekadach, co wynika głównie ze starzenia się populacji, urbanizacji, niezdrowego stylu życia, a także ograniczonego dostępu do opieki zdrowotnej w wielu regionach świata.

Cukrzyca pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań zdrowia publicznego w Polsce, charakteryzującym się wyraźną tendencją wzrostową zarówno pod względem zapadalności, jak i chorobowości. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 roku pacjenci z cukrzycą typu 2 stanowili 63,29% (1,68 mln osób) wszystkich chorych na cukrzycę, natomiast według szacunków eksperckich z 2024 roku ich odsetek sięgał już około 90%. Na podstawie danych raportowanych przez NFZ odnotowano wzrost odsetka chorych na cukrzycę typu 2 z 2,14 mln (5,57% populacji ogólnej) w roku 2019 do 2,55 mln (6,75% populacji ogólnej) w roku 2023. Dorośli z cukrzycą typu 2 w roku 2023 stanowili 8,36% populacji ogólnej dorosłych Polaków (wzrost z 6,86% w roku 2019). Tendencja wzrostowa była stała dla całego okresu 2019-2023.

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Aktualne wytyczne krajowe i międzynarodowe wskazują, że leczenie cukrzycy typu 2 powinno mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać nie tylko ryzyko hipoglikemii, ale również choroby współistniejące, ryzyko sercowo-naczyniowe czy czynność nerek. Metformina pozostaje podstawą terapii, szczególnie w populacji ogólnej. U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek priorytet mają leki o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym lub nefroprotekcyjnym – inhibitory SGLT2 oraz agoniści GLP-1 – nawet niezależnie od wartości HbA1c. Jednocześnie w algorytmach nadal istotne miejsce

zajmują także inhibitory DPP-4, pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon oraz insulina. Pomimo, że wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do konkretnej kombinacji metformina + dapagliflozyna, to w większości przypadków jednoznacznie wspierają stosowanie inhibitorów SGLT2i (w tym dapagliflozyny) w skojarzeniu z metforminą – zarówno na wczesnym etapie leczenia, jak i w ramach intensyfikacji terapii.

INTERWENCJA

Analizowaną interwencją jest produkt leczniczy Diaflix Combo® (dapagliflozyna + metformina) stosowany w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 2 u jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

- + u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- + w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi;
- + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Lek został dopuszczony do obrotu w ramach procedury narodowej.

Wnioskowany produkt leczniczy Diaflix Combo nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu.

W obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce finansowane ze środków publicznych są produkty lecznicze zawierające dapagliflozynę lub metforminę stosowane w postaci oddzielnych tabletek, co oznacza, że dostęp do obu substancji czynnych jest zapewniony, jednak nie w postaci produktu złożonego.

Produkt leczniczy Diaflix Combo dotychczas nie był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Nie oceniano również innych preparatów złożonych zawierających dapagliflozynę w połączeniu z metforminą.

Produkt leczniczy Diaflix Combo, ze względu na rejestrację w procedurze narodowej, nie posiada aktualnie rekomendacji organizacji zagranicznych. Dostępne rekomendacje zagraniczne odnoszą się do produktu leczniczego Xigduo, stanowiącego produkt złożony (dapagliflozyna + metformina).

KOMPARATOR

Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz obecną sytuację refundacyjną, poniżej przedstawiono zakres przyjętych komparatorów w poszczególnych subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 stanowiących populację docelową:

- + Populacja refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny) – bardzo wysokie ryzyko CV: dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, empagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą.
- + Populacja refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny) – pacjenci leczeni dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach: dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w oddzielnych tabletkach.
- + Populacja nier refundowana (populacja obecnie nieobjęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny) – niezależnie od poziomu ryzyka CV (bez bardzo wysokiego ryzyka CV): pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.
- + Populacja nier refundowana (populacja obecnie nieobjęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny) – przewlekła choroba nerek: pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.

We wszystkich analizowanych populacjach dodatkowo uwzględniono Xigduo, tj. produkt złożony zawierający dapagliflozynę i metforminę, jako najbliższy odpowiednik ocenianej technologii.

EFEKTY ZDROWOTNE

Ocena skuteczności:

- + poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar;
- + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- + zgon niezależnie od przyczyny,
- + hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
- + zawał mięśnia sercowego,
- + udar,
- + poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- + masa ciała,
- + poziom ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure),
- + poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure).

Ocena bezpieczeństwa:

- + zdarzenia niepożądane ogółem,
- + zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania,
- + poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events).

Wymienione punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają rekomendacje dotyczące standaryzacji parametrów oceny zdrowotnej w badaniach klinicznych, zgodnie z wytycznymi.

TYPY BADAŃ WŁĄCZONY DO ANALIZY

Przedmiotem wyszukiwania były dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej oraz rzeczywistej ocenianej interwencji, skupiając się na badaniach randomizowanych oraz przeglądach systematycznych z przeprowadzonymi metaanalizami, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych punktach końcowych. Dodatkowo, w kontekście oceny preparatu złożonego zawierającego dapagliflozynę i metforminę (Diafrix Combo), uwzględniono wyniki badań biorównoważności, które stanowią podstawę do wnioskowania o porównywalnej biodostępności substancji czynnych w stosunku do ich jednoczesnego podawania w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie aktualnych wytycznych postępowania, zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Diaflic Combo® (*dapagliflozyna + metformina*) w zakresie wskazań zgodnych z zarejestrowanymi, tj. w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 2 u jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

- + u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- + w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi;
- + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

2. Problem zdrowotny

2.1 Definicja populacji docelowej

W celu określenia populacji docelowej dla leku Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina) pierwszym krokiem jest określenie populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego, populację docelową stanowią:

- + pacjenci, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- + pacjenci, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania terapii skojarzonej: metformina z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy;
- + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujące wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny (produkt leczniczy Diaflix) dotyczące leczenia cukrzycy typu 2, tj. „*Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość*”, poniżej wyszczególniono subpopulacje chorych, które można podzielić na dwie zasadnicze grupy z punktu widzenia dostępu do refundacji.

Po pierwsze, do populacji docelowej Diaflix Combo należą pacjenci **obecnie objęci refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny**, tj. chorzy z cukrzycą typu 2 spełniający kryteria bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których terapia dapagliflozyną jest już finansowana. W tej grupie zastosowanie produktu Diaflix Combo stanowi w praktyce substytucję dotychczasowego schematu leczenia (dapagliflozyna + metformina w oddzielnych tabletkach) poprzez wykorzystanie produktu złożonego, co nie wiąże się z rozszerzeniem populacji, a jedynie z optymalizacją farmakoterapii (m.in. uproszczenie schematu leczenia).

W ramach populacji obecnie objętej refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny należy również uwzględnić populację odnoszącą bezpośrednio do zapisu wskazania rejestracyjnego z ChPL Diaflix Combo:

- + dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 (HbA1c $\geq 7\%$), już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Komentarz: populacja ta odpowiada grupie chorych kwalifikujących się do substytucji terapii skojarzonej stosowanej w postaci oddzielnych tabletek produktem złożonym.

Po drugie, zidentyfikowano **populacje obecnie nieobjęte refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny**, które odpowiadają zakresowi wskazań rejestracyjnych produktu Diaflix Combo i stanowią potencjalne rozszerzenie dostępu do terapii. Obejmują one w szczególności:

- + dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (HbA1c $\geq 7\%$), u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii pomimo stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (już objętych refundacją dapagliflozyny);
- + dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (HbA1c $\geq 7\%$), u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii pomimo stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m²), niezależnie od stopnia albuminurii lub białkomoczu.

Komentarz: powyższe populacje zostały wyodrębnione zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i odnoszą się bezpośrednio do populacji zdefiniowanej w ChPL Diafrix Combo, tj. do pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z ChPL Diafrix Combo stosowanie metforminy jest przeciwwskazane u pacjentów z $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, w związku z czym definicja populacji docelowej została odpowiednio zawężona do pacjentów z $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Należy również zwrócić uwagę, iż częściowo populacja z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą jest już objęta refundacją. Zgodnie z obecnymi zapisami refundacyjnymi dla dapagliflozyny pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stwierdzonym na podstawie uszkodzenia innych narządów manifestującego się m.in. poprzez białkomocz, są objęci refundacją. Zgodnie z wytycznymi diagnostycznymi, przewlekły (utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące) białkomocz stanowi podstawę rozpoznania przewlekłej choroby nerek. Jednocześnie dapagliflozyna jest refundowana u pacjentów ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek z $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ przy stwierdzonej albuminurii lub stwierdzonym białkomoczem, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2. W związku z powyższym populację nieobjętą refundacją, a wśród której zaleca się w wytycznych klinicznych stosowanie dapagliflozyny w przewlekłej chorobie nerek, stanowi populacja z $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bez albuminurii oraz bez białkomoczu oraz populacja z $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, niezależnie od występowania albuminurii oraz bez białkomoczu.

W konsekwencji, populacja docelowa dla produktu Diafrix Combo obejmuje zarówno pacjentów już kwalifikujących się do refundacji dapagliflozyny, jak i nowe grupy chorych wynikające z pełnego zakresu wskazań rejestracyjnych Diafrix Combo. Dodatkowo, zdefiniowana populacja docelowa spełnia kryteria określone w ChPL Diafrix Combo (wskazanie rejestracyjne), zgodnie z aktualnymi zaleceniami stosowania leczenia skojarzonego dapagliflozyny i metforminy w cukrzycy typu 2 w obowiązujących polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

Szczegóły dotyczące definicji populacji docelowej i wnioskowanego zapisu wskazań refundacyjnych dla leku Diafrix przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne a proponowany zapis refundacyjny – definicja populacji docelowej dla leku Diafrix Combo w cukrzycy typu 2

Wskazanie refundowane (stan obecny – odniesienie do dapagliflozyny)	Wskazanie zarejestrowane	Wnioskowany zapis wskazań refundacyjnych	Populacja docelowa
Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.	W leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego: + u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; + w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi; + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego.	Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2) Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub - obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
			Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2) Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
		Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.	Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2) Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

		Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m², niezależnie od albuminurii lub białkomocz.	Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2) Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m², niezależnie od albuminurii lub białkomocz.
--	--	---	---

2.2 Definicja problemu zdrowotnego

Zgodnie z aktualnie obowiązującą definicją ADA [1], cukrzyca (łac. *diabetes mellitus*) stanowi grupę przewlekłych zaburzeń metabolicznych gospodarki węglowodanowej, w przebiegu których dochodzi do nieprawidłowego wykorzystania glukozy jako źródła energii oraz jej nadmiernej produkcji, co prowadzi z kolei do hiperglikemii. Rozpoznanie cukrzycy opiera się na stwierdzeniu podwyższonego stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej lub zwiększonego poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Zgodnie z klasyfikacją kliniczną, wyróżnia się kilka podstawowych typów cukrzycy: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, cukrzycę ciążową oraz inne, specyficzne postacie wynikające z określonych przyczyn, takich jak cukrzyca monogenowa, choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki czy działanie niektórych leków [2].

Cukrzyca typu 2 (cukrzyca insulino niezależna) stanowi najczęściej występującą postać choroby, odpowiadającą za około 90% przypadków. Jest to jednostka chorobowa o charakterze przewlekłym, postępującym, której etiologia związana jest z insulinoopornością tkanek obwodowych oraz względnym niedoborem insuliny.

W klasyfikacji ICD-10 [3] cukrzyca typu 2 klasyfikowana jest kodem E11.

2.3 Etiologia i patogeneza

Cukrzyca typu 2 jest heterogenną chorobą metaboliczną o złożonej etiopatogenezie, wynikającej z interakcji czynników genetycznych i środowiskowych. Kluczowymi mechanizmami patofizjologicznymi są insulinooporność tkanek obwodowych (głównie mięśni szkieletowych, wątroby oraz tkanki tłuszczowej) oraz stopniowo narastająca dysfunkcja komórek β wysp trzustkowych.

Czynniki genetyczne predysponują do rozwoju choroby, jednak dominującą rolę w jej ujawnieniu odgrywają czynniki środowiskowe, takie jak nadmierna masa ciała (szczególnie otyłość brzuszna), brak aktywności fizycznej oraz wysokokaloryczna dieta, które prowadzą do rozwoju insulinooporności. Szczegóły dotyczące czynników ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2):

Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2

Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [4]	
+	wiek (>45 lat),
+	nieprawidłowa masa ciała (BMI ≥ 25 kg/m ²), otyłość brzuszna (BMI ≥ 30 kg/m ²),
+	brak aktywności fizycznej,
+	nieprawidłowa dieta (wysokokaloryczna),
+	pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie, pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy),
+	obciążający wywiad rodzinny,
+	palenie papierosów,
+	nadmierne spożycie alkoholu,
+	urodzenie dziecka o masie >4 kg,
+	cukrzyca ciążowych w wywiadzie,
+	nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mmHg),
+	dyslipidemia (niskie stężenie HDL <40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów >250 mg/dl),
+	nieprawidłowa glikemia na czczo (100–125 mg/dl, 5,6–6,9 mmol/l),
+	upośledzona tolerancja glukozy (stężenie glukozy 140–199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8–11,0 mmol/l)
+	stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, β -adrenolityki)

Insulinooporność wiąże się z zaburzoną sygnalizacją receptorową insuliny, akumulacją pośrednich metabolitów lipidowych (m.in. diacylogliceroli, ceramidów), przewlekłym stanem zapalnym niskiego stopnia i stresem

oksydacyjnym [5]. W odpowiedzi na insulinooporność dochodzi do kompensacyjnej hiperinsulinemii, która z czasem prowadzi do przeciążenia i niewydolności komórek β . Zjawiska gluco- i lipotoksyczności przyspieszają ich apoptozę oraz upośledzają zdolność adaptacyjnego wydzielania insuliny. Utrzymująca się hiperglikemia, w połączeniu z hiperglukagonemią i nasilonym wątrobowym wytwarzaniem glukozy, skutkuje utrwaleniem zaburzeń glikemii. W obrazie klinicznym cukrzycy typu 2 rozwija się powoli, często bezobjawowo przez wiele lat [6]. Utrwalona hiperglikemia prowadzi do rozwoju powikłań naczyniowych – zarówno mikroangiopatii (retinopatia, nefropatia, neuropatia), jak i makroangiopatii (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, miażdżyca naczyń obwodowych), stanowiących główną przyczynę zwiększonej chorobowości i umieralności w tej populacji pacjentów[7].

2.4 Klasyfikacja

Cukrzyca typu 2 (T2DM) to choroba heterogenna pod względem patofizjologii i obrazu klinicznego. Według wytycznych American Diabetes Association (ADA) z 2025 roku, klasyfikacja T2DM powinna uwzględniać dominujące mechanizmy patogenetyczne, co umożliwi dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta oraz poprawia skuteczność leczenia i rokowanie.

Zgodnie z tą klasyfikacją w cukrzycy typu 2 wyróżnia się trzy główne fenotypy:

- + Typ insulinooporności dominującej – cechuje się przewagą insulinooporności, często związanej z otyłością brzuszną i zespołem metabolicznym. Pacjenci prezentują hiperinsulinemię oraz zaburzenia metaboliczne, takie jak dyslipidemia i nadciśnienie.
- + Typ z dominującą dysfunkcją komórek β – charakteryzuje się upośledzoną sekrecją insuliny przy stosunkowo niewielkiej insulinooporności. Występuje głównie u osób szczupłych i wiąże się z szybkim pogorszeniem funkcji komórek β oraz wcześniejszym wdrożeniem insulinoterapii.
- + Typ mieszany – łączy cechy insulinooporności i dysfunkcji komórek β , co wymaga kompleksowego podejścia terapeutycznego.

Drugi podział, uwzględniający systemy klasyfikacji diagnostycznej ogranicza się jedynie do rozpoznania choroby, jednak bez uwzględnienia charakterystyki fenotypu cukrzycy. Poniższy podział skoncentrowany jest na przebiegu choroby oraz potencjalnym współistnieniu powikłań:

- + E11.0 - Cukrzyca insulinozależna (ze śpiączką),
- + E11.1 – Cukrzyca insulinozależna (z kwasicą ketonową),
- + E11.2 - Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami nerkowymi),
- + E11.3 - Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami ocznymi),
- + E11.4 - Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami neurologicznymi),
- + E11.5 – Cukrzyca insulinozależna (z powikłaniami w zakresie krążenia obwodowego),
- + E11.6 - Cukrzyca insulinozależna (z innymi określonymi powikłaniami),
- + E11.7 - Cukrzyca insulinozależna (z wieloma powikłaniami),
- + E11.8 - Cukrzyca insulinozależna (z nieokreślonymi powikłaniami),
- + E11.9 – Cukrzyca insulinozależna (bez powikłań)[8].

2.5 Rozpoznanie

Rozpoznanie cukrzycy składa się z jednoznacznego potwierdzenia hiperglikemii spełniającej kryteria rozpoznania cukrzycy oraz identyfikacji jej typu (etiologii), według aktualnie obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [9].

W przypadku występowania objawów takich jak: nasilona diureza (wielomocz), wzmożone pragnienie, niezamierzona utrata masy ciała, inne, mniej typowe objawy: osłabienie i wzmożona, senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca oznaczenie glikemii przygodnej (o dowolnej porze dnia, nie musi być na czczo). Podstawę do rozpoznania cukrzycy stanowi wynik ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) [10]. U pacjentów bez powyższych objawów oraz u pacjentów z objawami, ale wynikiem ≤ 200 mg/dl diagnostyka opiera się na:

- + dwukrotnym oznaczeniu glikemii na czczo w godzinach porannych (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia), gdzie dwa wyniki ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) są podstawą do rozpoznania cukrzycy,
- + jednorazowym oznaczeniu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) - wartość $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol).

W sytuacji, gdy jedno- lub dwukrotny pomiar glikemii na czczo wykazuje wartości w zakresie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), co odpowiada nieprawidłowej glikemii na czczo (ang. *impaired fasting glucose*, IFG), bądź stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) mieści się w przedziale 5,7-6,4% (39-46 mmol/mol), u osoby z uzasadnionym podejrzeniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej (tj. nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy), zasadne jest wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*).

Kryterium rozpoznania cukrzycy stanowi wartość glikemii w 120. minucie OGTT wynosząca ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), natomiast zakres 140-199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) wskazuje na nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*).

Uznaje się, że glikemia na czczo, wartość HbA1c oraz glikemia w 120. minucie testu OGTT mają równoważne znaczenie diagnostyczne w rozpoznawaniu cukrzycy, mimo że każdy z tych parametrów identyfikuje odmienną populację chorych.

Spośród wymienionych metod, pomiar glikemii w 120. minucie OGTT cechuje się najwyższą czułością w wykrywaniu zarówno cukrzycy, jak i stanów przedcukrzycowych w populacji ogólnej [10].

Niezależnie od objawów, badania przesiewowe w kierunku cukrzycy/nieprawidłowej glikemii, należy przeprowadzać:

- + u osób powyżej 45 roku życia oraz niezależnie od wieku u wszystkich osób, u których występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka cukrzycy,
- + u chorych na mukowiscydozę (po 10. roku życia coroczne przeprowadzanie doustnego testu tolerancji glukozy),
- + u kobiet w ciąży, u których nie zdiagnozowano wcześniej cukrzycy (między 24. a 28. tygodniem ciąży zaleca się wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy),
- + tolerancji glukozy w celu diagnostyki cukrzycy ciążowej [10].

2.6 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Obraz kliniczny

Cukrzyca typu 2 (T2D) charakteryzuje się długim, często wieloletnim okresem bezobjawowym, w którym proces chorobowy rozwija się stopniowo. Objawy kliniczne pojawiają się najczęściej dopiero wtedy, gdy przewlekła hiperglikemia przekroczy próg nerkowy dla glukozy, a jednocześnie dochodzi do znaczącego wyczerpania czynności komórek β trzustki. Z tego względu u wielu chorych rozpoznanie stawiane jest dopiero w fazie powikłań mikro- i makroangiopatycznych.

Stadium subkliniczne cukrzycy typu 2 może przebiegać bezobjawowo, mimo aktywnego przebiegu choroby. W tym czasie utrzymuje się kompensacyjna hiperinsulinemia, która pozwala na utrzymanie prawidłowej glikemii na czczo. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej można wykryć jedynie w testach przesiewowych (np. test obciążenia glukozą – OGTT) lub na podstawie stężenia HbA1c. Często pierwszymi objawami mogą być:

- + postępujące przyrosty masy ciała, szczególnie w zakresie tłuszczu trzewnego,
- + senność po posiłkach,

- + niewielkie spadki energii i zmęczenie,
- + subkliniczne nadciśnienie tętnicze i/lub dyslipidemia (hipertriglicerydemia, obniżony HDL).

Wraz z postępującą dekompensacją funkcji komórek β trzustki i utrwaloną hiperglikemią pojawiają się objawy kliniczne wynikające z bezpośredniego działania wysokich stężeń glukozy, w tym m.in.:

- + Poliuria – częste i obfite oddawanie moczu; wynika z przekroczenia progu nerkowego glukozy (ok. 180 mg/dl), prowadzącego do glukozurii i diurezy osmotycznej.
- + Polidypsja – wzmożone pragnienie jako mechanizm kompensujący utratę płynów przez nerki.
- + Polifagia – zwiększony apetyt, będący odpowiedzią organizmu na zmniejszone wykorzystanie glukozy w komórkach.
- + Utrata masy ciała – mimo polifagii, u części pacjentów obserwuje się redukcję masy ciała spowodowaną przewlekłym niedoborem insuliny i związanym z tym katabolizmem białek i lipidów.

Przewlekła hiperglikemia prowadzi także do dysfunkcji układu odpornościowego, zarówno w zakresie odporności wrodzonej, jak i nabytej. Zaburzenia funkcji fagocytarnej neutrofili, opóźniona chemotaksja oraz zmniejszona aktywność bakteriofagowa przyczyniają się do zwiększonej podatności na infekcje. Dodatkowo hiperglikemia sprzyja namnażaniu się drobnoustrojów, co zwiększa ryzyko zakażeń, do których należą: zakażenia układu moczowego, kandydozy układu moczowo-płciowego, zakażenia tkanek miękkich (czyraki, ropnie, zanokcice, zakażenia martwicze), zakażenia dróg oddechowych, zakażenia stomatologiczne (zapalenia przyzębia, ropnie). W przebiegu neuropatii i/lub niedokrwienia często występują przewlekłe owrzodzenia stóp (tzw. Zespół stopy cukrzycowej), którym towarzyszą ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze, mogące -prowadzić do zapalenia kości i szpiku (*osteomyelitis*) oraz konieczności amputacji [11].

U niektórych pacjentów pierwszą manifestacją T2DM może być incydent sercowo-naczyniowy (np. zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno mózgu). [12]

Przebieg naturalny

Cukrzyca typu 2 (T2DM) stanowi przewlekłe schorzenie metaboliczne o złożonej patogenezie, rozwijające się stopniowo w wyniku narastających zaburzeń homeostazy glukozy. Proces ten rozpoczyna się od insulinooporności, zwłaszcza w tkankach obwodowych (mięśnie szkieletowe, wątroba, tkanka tłuszczowa), a następnie obejmuje stan przedcukrzycowy, definiowany jako nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) lub nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT), zgodnie z klasyfikacją WHO i ADA [6, 13].

Postępująca dysfunkcja komórek β trzustki, wynikająca z chronicznego przeciążenia metabolicznego i lipotoksyczności, prowadzi do upośledzenia wydzielania insuliny i stopniowej utraty kontroli glikemii [14]. W zaawansowanych stadiach choroby niezbędne staje się intensyfikowanie terapii, obejmujące zwiększenie dawek leków doustnych lub wdrożenie leczenia insuliną egzogenną [15].

Długotrwale utrzymująca się hiperglikemia przyczynia się do rozwoju powikłań naczyniowych – zarówno mikroangiopatii (retinopatia, nefropatia, neuropatia), jak i makroangiopatii (choroba niedokrwienno serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych), istotnie pogarszając rokowanie i jakość życia chorych [16, 17].

W przypadku braku skutecznej interwencji terapeutycznej, T2DM przebiega w sposób progresywny, prowadząc do trwałych uszkodzeń struktur naczyniowych i narządowych, których charakter może być nieodwracalny [18].

Powikłania

Jednym z głównych obciążeń socjoekonomicznych w przebiegu cukrzycy typu 2 są powikłania, wśród których wymienia się powikłania nagłe i przewlekłe (w tym powikłania mikronaczyniowe, makronaczyniowe i inne). Wśród chorych na cukrzycę typu 2 odnotowano wyższe ryzyko powikłań tj.:

- + rozwinięcie chorób sercowo-naczyniowych (o 60% wyższe niż w populacji zdrowej),
- + ryzyko udaru (o 54% wyższe), ryzyko zawału serca (o 73% wyższe niż w populacji zdrowej) oraz
- + ryzyko wystąpienia niewydolności serca (ryzyko wyższe o 84% niż w populacji zdrowej) [19].

Na podstawie danych epidemiologicznych szacuje się, że co najmniej 50-70% pacjentów z cukrzycą typu 2 rozwinię w ciągu życia co najmniej jedno powikłanie przewlekłe [7, 20]. Szczegółowe zestawienie powikłań związanych z cukrzycą typu 2 w podpodziale na główne grupy przedstawiono poniżej [11].

Tabela 3. Zestawienie powikłań w przebiegu cukrzycy typu 2

Grupa powikłań	Typ powikłań	Mechanizm i przebieg powikłania
Powikłania mikroangiopatyczne	Retinopatia cukrzycowa	Najczęstsza przyczyna nabytej ślepoty u osób w wieku produkcyjnym. Rozwija się na skutek przewlekłej hiperglikemii prowadzącej do uszkodzenia naczyń siatkówki, zwiększenia ich przepuszczalności oraz niedokrwienia. Obraz kliniczny obejmuje postać nieproliferacyjną, przedproliferacyjną i proliferacyjną, często z towarzyszącym obrzękiem płamki (DME), który stanowi główną przyczynę pogorszenia ostrości wzroku.
	Nefropatia cukrzycowa, przewlekła choroba nerek (CKD)	Najczęstsza przyczyna schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) w krajach rozwiniętych. Jej podłożem jest mikroangiopatia kłębuszkowa. Obraz kliniczny obejmuje progresję od mikroalbuminurii, przez jawny białkomoc i spadek eGFR, do przewlekłej choroby nerek w stadium końcowym, wymagającej leczenia nerkozastępczego.
	Neuropatia cukrzycowa	Heterogenna grupa powikłań związanych z uszkodzeniem somatycznych i autonomicznych włókien nerwowych. Najczęstszą postacią jest dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa, charakteryzująca się parestezjami, przeczulicą, zaburzeniami czucia wibracji i temperatury oraz osłabieniem odruchów ścięgniastych, zwłaszcza w kończynach dolnych. Neuropatia autonomiczna dotyczy m.in. układu sercowo-naczyniowego (tachykardia spoczynkowa, brak przyspieszenia akcji serca podczas wysiłku, hipotonia ortostatyczna), przewodu pokarmowego (gastropareza, zaburzenia rytmu wypróżnień), układu moczowo-płciowego (pęcherz neurogeny, zaburzenia erekcji) oraz gruczołów potowych (anidrosis, hiperhidroza kompensacyjna).
	Zespół stopy cukrzycowej	Zespół stopy cukrzycowej (ZSC) definiowany jest jako obecność infekcji, owrzodzenia lub destrukcji tkanek głębokich stopy u chorego z cukrzycą, najczęściej w wyniku współistnienia polineuropatii i choroby naczyń obwodowych. Neuropatia odpowiada za utratę czucia bólu i urazów, a mikroangiopatia i makroangiopatia za niedokrwienie tkanek. Procesy te prowadzą do owrzodzeń, martwicy, infekcji (również z udziałem bakterii beztlenowych) oraz często konieczności amputacji kończyny. ZSC istotnie zwiększa ryzyko zgonu i pogorszenia jakości życia.
Powikłania makroangiopatyczne/sercowo-naczyniowe	Choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, zawały bezobjawowe	Pacjenci z DM2 wykazują znacznie zwiększone ryzyko rozwoju choroby wieńcowej, wynikające z przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Hiperglikemia, dyslipidemia, stres oksydacyjny i przewlekły stan zapalny sprzyjają uszkodzeniu śródbłonna naczyniowego oraz progresji blaszek miażdżycowych. Częstość występowania niemych zawałów mięśnia sercowego (bezbólowych) jest istotnie zwiększona. Choroba wieńcowa u osób z DM2 cechuje się cięższym przebiegiem i gorszym rokowaniem.
	Choroba naczyń mózgowych (udar niedokrwienny, przemijający epizod niedokrwienny)	Cukrzyca zwiększa ryzyko udaru mózgu 2–4-krotnie, głównie o charakterze niedokrwiennym. Patofizjologicznie związane jest to z przyspieszoną miażdżycą dużych naczyń (np. tętnicy szyjnej wewnętrznej) oraz uszkodzeniem mikrokrażenia mózgowego. Współistniejące nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe dodatkowo zwiększają ryzyko udaru.
	Choroba naczyń obwodowych (PAD/PAOD)	Charakteryzuje się zwężeniem lub zamknięciem tętnic kończyn dolnych, czego efektem jest upośledzenie ukrwienia dystalnych części kończyn. Klinicznie manifestuje się chromaniem przestankowym, bólem spoczynkowym, a w zaawansowanym stadium – owrzodzeniami i martwicą, co może prowadzić do amputacji. Współistniejąca neuropatia może maskować objawy bólowe.
	Niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca	Niewydolność serca może stanowić następstwo przebytych incydentów niedokrwiennych, ale może również rozwijać się niezależnie od zawału. Obecność niewydolności serca znacząco pogarsza rokowanie i wiąże się ze skróceniem przeżycia. W Polsce szacunkowo ok. 150 tys. pacjentów z cukrzycą cierpi równocześnie na niewydolność serca
	Stłuszczenia wątroby i stłuszczeniowe	NAFLD jest powszechnie współwystępującym schorzeniem u pacjentów z cukrzycą typu 2, będącym wynikiem insulinooporności i dyslipidemii. Może postępować do

Inne powikłania narządowe i metaboliczne	zapalenie wątroby (MASH/MASLD)	niealkoholowego zapalenia wątroby (MASH), włóknienia i marskości wątroby. Stanowi także niezależny czynnik ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego.
	Zwiększona podatność na zakażenia	Pacjenci z cukrzycą typu 2 wykazują upośledzoną funkcję układu odpornościowego, obejmującą deficyty w chemotaksji, fagocytozie i aktywności neutrofili. Skutkuje to zwiększoną częstością i cięższym przebiegiem zakażeń bakteryjnych (np. układu moczowego, skóry, płuc) oraz grzybiczych (szczególnie kandydoz narządów płciowych i jamy ustnej).
	Zmiany dermatologiczne	Do najczęstszych zmian skórnych należą: acanthosis nigricans – hiperkeratotyczne, brunatne zgrubienia w okolicach karku, pach i pachwin (marker insulinooporności), dermopatia cukrzycowa – drobne, hipopigmentowane zmiany na przedniej powierzchni goleni, necrobiosis lipoidica diabetorum, czyraczność, kandydoza i inne zakażenia skóry.
	Zaburzenia otępienne i funkcji poznawczych	Długotrwała hiperglikemia, uszkodzenie naczyń mózgowych oraz zaburzenia metaboliczne zwiększają ryzyko rozwoju łagodnych zaburzeń poznawczych oraz otępienia, w tym choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego. U osób starszych z DM2 często dochodzi do szybszej progresji deficytów poznawczych.
	Dysfunkcje seksualne i problematyka genitourytna (np. dyspareunia, częste zakażenia układu moczowo-płciowego)	-
	Zaburzenia kostno-mineralne	-
	Zaburzenia stomatologiczne i choroby przyzębia	-

2.7 Epidemiologia

Cukrzyca stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań zdrowia publicznego na świecie, zarówno ze względu na rosnącą częstość występowania, jak i znaczące obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej oraz gospodarki. Według najnowszych danych opublikowanych przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (International Diabetes Federation, IDF) w roku 2025, cukrzyca dotyczy 11,1% dorosłej populacji globalnej. Odpowiada to około 589 milionom osób żyjących z rozpoznaną chorobą [13].

Duża część przypadków cukrzycy pozostaje nierozpoznana. Szacuje się, że 43% dorosłych pacjentów nie posiada formalnej diagnozy, co przekłada się na około 252 miliony osób nieświadomych swojego stanu zdrowia [21]. Sytuacja ta ma poważne implikacje kliniczne, epidemiologiczne i ekonomiczne, prowadząc do opóźnień w leczeniu, zwiększonego ryzyka powikłań oraz wyższych kosztów terapii i hospitalizacji. Dane epidemiologiczne wskazują jednak na dalszy wzrost liczby chorych w nadchodzących dekadach, co wynika głównie ze starzenia się populacji, urbanizacji, niezdrowego stylu życia, a także ograniczonego dostępu do opieki zdrowotnej w wielu regionach świata.

Analiza zmiany wskaźnika DALY, uwzględniającego lata życia utracone z powodu przedwczesnej śmierci (YLL), jak i lata przeżyte z niepełnosprawnością (YLD) spowodowaną przebiegiem cukrzycy typu 2, wykazuje wzrastające obciążenie chorobą w skali globalnej. W analizie opublikowanej przez Xie 2025, cukrzyca typu 2, wynikająca z nieprawidłowych nawyków żywieniowych, stanowiła jedną z głównych przyczyn utraty zdrowych lat życia na świecie, z istotnymi różnicami regionalnymi w zakresie występowania i ciężkości choroby [22]. Według danych Global Burden of Disease, globalna standaryzowana względem wieku częstość występowania cukrzycy typu 2 w 2019 roku wynosiła 5 282,9 przypadków na 100 000 osób, co stanowi wzrost o 49% w porównaniu z rokiem 1990 [23]. Współczynnik zgonów standaryzowany względem wieku wyniósł 18,5/100 000, co oznacza wzrost o 10,8% w tym samym okresie. Globalny wskaźnik DALY (lata życia skorygowane o niepełnosprawność) związany z cukrzycą typu 2 wyniósł w 2019 roku 801,5/100 000, co stanowi wzrost o 27,6% w porównaniu do 1990 roku (Tabela 4). Dane te jednoznacznie wskazują na systematyczny wzrost obciążenia chorobą w ujęciu globalnym. Częstość występowania choroby była nieznacznie wyższa

u mężczyzn i wykazywała dodatnią korelację z wiekiem, osiągając najwyższe wartości w grupie wiekowej 75-79 lat, a następnie ulegając spadkowi w starszych grupach wiekowych [23].

Tabela 4. Liczba przypadków, zgonów i DALY związanych z cukrzycą typu 2 w 2019 r. oraz procentowa zmiana wskaźników standaryzowanych względem wieku na 100 000 mieszkańców [dane GBD na lata 1990–2019]

Region	Chorobowość (95% UI)			Zgony (95% UI)			DALYs (95% UI)		
	Liczebność (95% UI) [mln]	ASR na 100,000 (95% UI)	Zmiana % w ASR (1990 vs 2019)	Liczebność (95% UI) [tys.]	ASR na 100,000 (95% UI)	Zmiana % w ASR (1990 vs 2019)	Liczebność (95% UI) [mln]	ASR na 100,000 (95% UI)	Zmiana % w ASR (1990 vs 2019)
Świat	437,9 (402; 477)	5282,9 (4853,6; 5752,1)	49 (47,1; 50,6)	1472,9 (1371,9; 1565,9)	18,5 (17,2; 19,7)	10,8 (4,4; 17,4)	66,3 (55,5; 79)	801,5 (670,6; 954,4)	27,6 (22; 33)
Europa Zachodnia	40,8 (37; 44,7)	5360,8 (4812,9; 5915,5)	60,5 (54,3; 67,3)	93,4 (82,5; 99,8)	8,5 (7,6; 9,1)	-34,6 (-37,8; -32)	4,2 (3,3; 5,4)	515,8 (389,5; 663,9)	12,5 (1,8; 21,3)
Europa Centralna	10,8 (9,8; 11,7)	5619,9 (5099,5; 6110,2)	53,4 (49,7; 57,3)	26,8 (23,3; 30,6)	11,9 (10,4; 13,6)	1,7 (-10,7; 14,7)	1,5 (1,1; 1,9)	730,2 (559; 923,1)	25,8 (17; 32,8)
Europa Wschodnia	9,1 (8,3; 10,1)	2856,6 (2582,5; 3157)	31,8 (28,1; 35,6)	21,6 (19; 24,1)	6,1 (5,4; 6,8)	48,3 (32,3; 65,5)	1,3 (1; 1,6)	376 (295,1; 468,2)	33,6 (28,1; 39,2)

Skróty: UI – przedział niepewności (ang. Uncertainty Interval), DALY – lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability-Adjusted Life Years), ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. Age-Standardised Rates)

Cukrzyca pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań zdrowia publicznego w Polsce, charakteryzującym się wyraźną tendencją wzrostową zarówno pod względem zapadalności, jak i chorobowości. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia oraz szacunkami ekspertów, liczba osób żyjących z cukrzycą w Polsce systematycznie rośnie. W 2018 roku na cukrzycę (wszystkie typy) chorowało ok. 2,86 mln osób, natomiast w roku 2022 liczba ta osiągnęła poziom 3,11 mln chorych, co odpowiadało około 8-9% populacji ogólnej [24]. Zdecydowaną większość przypadków stanowi cukrzyca typu 2, której udział w populacji diabetologicznej wzrósł istotnie w analizowanym okresie. W 2018 roku pacjenci z cukrzycą typu 2 stanowili 63,29% (1,68 mln osób) wszystkich chorych na cukrzycę [25], natomiast według szacunków eksperckich z 2024 roku ich odsetek sięgał już około 90% [26]. Na podstawie danych raportowanych przez NFZ (Tabela 5), odnotowano wzrost odsetka chorych na cukrzycę typu 2 z 2,14 mln (5,57% populacji ogólnej) w roku 2019 do 2,55 mln (6,75% populacji ogólnej) w roku 2023. Dorośli z cukrzycą typu 2 w roku 2023 stanowili 8,36% populacji ogólnej dorosłych Polaków (wzrost z 6,86% w roku 2019). Tendencja wzrostowa była stała dla całego okresu 2019-2023.

W populacji dzieci i młodzieży (<15. roku życia) występowanie cukrzycy, zwłaszcza typu 2, pozostaje trudne do oszacowania ze względu na brak ogólnopolskiego rejestru. Według danych prezentowanych przez Rzecznika Praw Dziecka oraz ekspertów diabetologii, częstość występowania cukrzycy ogółem w tej grupie wiekowej wynosi około 17,7 przypadków na 100 000 dzieci, z przewagą typu 1 [27]. Według danych NFZ liczba rozpoznanych cukrzycy typu 2 w grupie wiekowej <18 roku życia wzrosła w ostatnich latach z 2 980 do 3 280 przypadków, co stanowi 0,04% ogólnej populacji pediatrycznej w roku 2023 (Tabela 5). Tendencja ta wskazuje na potrzebę ukierunkowania działań profilaktycznych na najmłodsze grupy populacyjne, w szczególności poprzez przeciwdziałanie nadwadze i otyłości oraz promowanie aktywności fizycznej jako kluczowych elementów prewencji cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży [24].

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy insulinozależnej (ICD-10: E11) wg danych NFZ wraz z udziałem procentowym w populacji ogólnej

Kategoria	Grupa wiekowa	2019	2020	2021	2022	2023
E11 wraz z podkodami (jako głównym oraz jako	<18 lat	2 980	2 670	2 917	3 174	3 280
	≥18 lat	2 134 708	2 073 683	2 160 152	2 242 034	2 547 062
	Ogółem	2 137 640	2 076 295	2 163 006	2 245 146	2 550 260

współwystępujący [n]*						
kategoria	Grupa wiekowa	2019	2020	2021	2022	2023
Procentowy udział populacji zdiagnozowanej w swojej grupie wiekowej [%]**	<18 lat (liczba przypadków cukrzycy typu 2 w grupie <18 /populacja <18 r.ż.)	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%	0,04%
	≥18 lat (liczba przypadków cukrzycy typu 2 w grupie 18+ /populacja 18+)	6,86%	6,67%	7,03%	7,33%	8,36%
	Ogółem (liczba przypadków/ogólna populacja Polski)	5,57%	5,41%	5,68%	5,92%	6,75%

*Źródło: baza SWIAD NFZ według opracowania AWA Forxiga Nr: OT.423.0.15.2024 [28]

**Źródło: Obliczenia własne na podstawie danych GUS oraz danych z bazy SWIAD NFZ

Pomimo dostępności danych administracyjnych, szacuje się, że nawet około 700 tys. osób chorujących na cukrzycę w Polsce pozostaje niezdiagnozowanych, co wskazuje na istotne niedoszacowanie rzeczywistej skali problemu oraz podkreśla potrzebę intensyfikacji działań w zakresie wczesnej diagnostyki i profilaktyki pierwotnej choroby [29].

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualnie obowiązujące zasady postępowania terapeutycznego u pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą typu 2 opisano w oparciu o odnalezione w wyniku wyszukiwania z dnia 15.04.2026 r., wytyczne kliniczne organizacji i towarzystw diabetologicznych.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- + Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD): <https://ptdiab.pl/>
- + American Diabetes Association (ADA): <https://diabetes.org/>
- + Canadian Diabetes Association (CDA): <https://www.diabetes.ca/>
- + National Institute for Health Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- + American Association of Clinical Endocrinology (AACE): <https://pro.aace.com/>
- + European Society of Cardiology (ESC): <https://www.escardio.org/>
- + Australian Diabetes Society (ADS): <https://www.diabetessociety.com.au/>
- + TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

Ograniczono się do uwzględnienia wyłącznie wytycznych opublikowanych od 2020 roku. W opisie poniższych dokumentów skupiono się na rekomendacjach dotyczących farmakoterapii w przebiegu cukrzycy typu 2 dla pacjentów bez dodatkowych czynników ryzyka oraz według dodatkowego występowania czynników ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych, definiowanych jak poniżej w tabeli.

Tabela 6. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 [wytyczne ESC 2023]

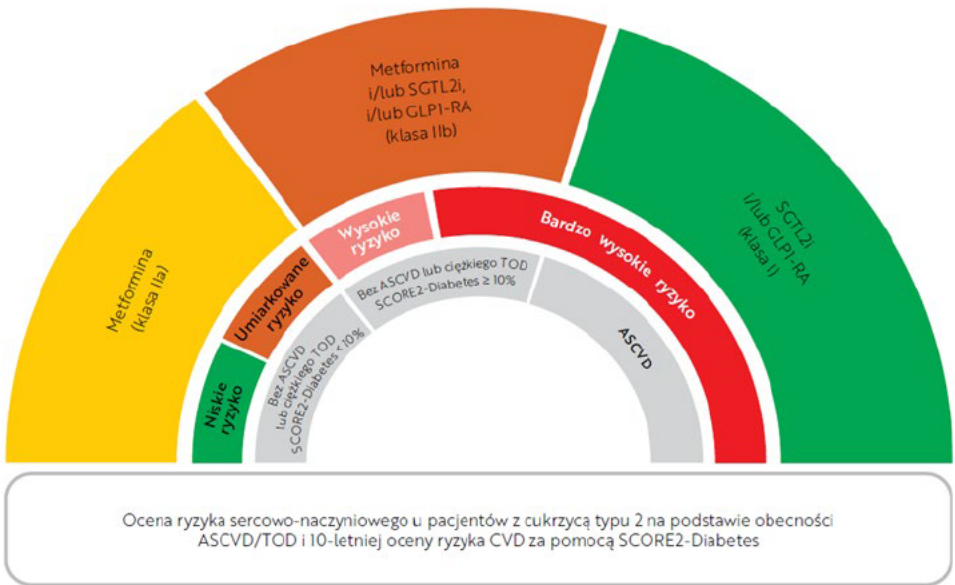
STOPIEŃ RYZYKA	PARAMETRY KLINICZNE PACJENTA
Bardzo wysokie ryzyko CV	Pacjenci z cukrzycą typu 2 z: + Klinicznie potwierdzoną diagnozą ASCVD lub + Ciężkim TOD lub + 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 20\%$, zgodnie z narzędziem SCORE2-Diabetes
Wysokie ryzyko CV	Pacjenci z cukrzycą typu 2, niespełniający kryteriów bardzo wysokiego ryzyka CV i: + 10-letnim ryzykiem CVD 10 do $<20\%$, zgodnie z narzędziem SCORE2-Diabetes
Umiarkowane ryzyko CV	Pacjenci z cukrzycą typu 2, niespełniający kryteriów bardzo wysokiego ryzyka CV i: + 10-letnim ryzykiem CVD 5 do $<10\%$, zgodnie z narzędziem SCORE2-Diabetes
Niskie ryzyko CV	Pacjenci z cukrzycą typu 2, niespełniający kryteriów bardzo wysokiego ryzyka CV i: + 10-letnim ryzykiem CVD $<5\%$, zgodnie z narzędziem SCORE2-Diabetes

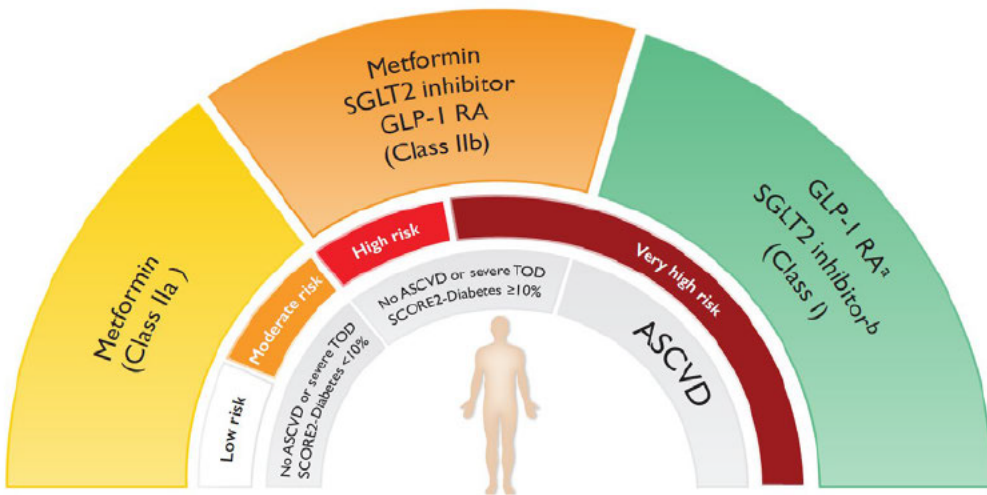
Tabela 7. Spis odnalezionych wytycznych klinicznych

Organizacja/ Towarzystwo	Zakres wytycznych	Rok publikacji
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne [10]	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą (w tym typ 2)	2025
European Society of Cardiology [30]	Postępowanie w chorobach sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą (w tym typ 2)	2023
American Diabetes Association [31]	Farmakologiczne podejście do leczenia hiperglikemii – standardy postępowania w cukrzycy (w tym typ 2)	2026
American Association of Clinical Endocrinology [32]	Kompleksowy algorytm postępowania w cukrzycy typu 2	2023
National Institute for Health Excellence [33]	Wytyczne dotyczące leczenia osób dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z cukrzycą typu 2	2026
Canadian Diabetes Association (Diabetes Canada) [34]	Farmakologiczne leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 u dorosłych	2024
Australian Diabetes Society [35]	Postępowanie w cukrzycy typu 2 u młodych dorosłych w wieku 18–30 lat	2024

Tabela 8. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu cukrzycy typu 2

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2025 [10] (Polska)	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą
	Postępowanie farmakologiczne w leczeniu cukrzycy typu 2:
	+ Farmakoterapii cukrzycy typu 2 powinny towarzyszyć: kompleksowa, ustrukturyzowana edukacja, właściwe postępowanie żywieniowe, wsparcie psychologiczne i zaplanowana aktywność fizyczna. Wybór leków powinien uwzględniać wszystkie indywidualne cechy pacjenta, w tym jego priorytety, styl życia i zachowania zdrowotne, choroby współistniejące, motywację, zaburzenia poznawcze oraz aspekty socjalne [E].
	+ Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcję leków [A].
	+ Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii ($HbA_{1c} \geq 8,5\%$) [A].
	+ Jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA_{1c} , należy dodać drugi lek przeciwhiperglikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–4 miesiące [A].
	+ U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową [A].

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	+ U pacjentów z niewydolnością serca należy preferować flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1 [A]. + U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka albo przewlekłą chorobą nerek należy rozważać zastosowanie obu grup leków (flozyn lub agonistów receptora GLP-1). Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami, i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [A]. + U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów – glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej [B]. + Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą [B].  Rysunek 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i rekomendowana terapia przeciwhiperglikemiczna u pacjentów z cukrzycą [wytyczne PTD 2025] Poziom wiarygodności materiału dowodowego: Poziom A- jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie.; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednoośrodkowej lub wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Poziom B- Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control) Poziom C- Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z prób klinicznych z randomizacją z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków; Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem Poziom E - Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne
ESC 2023 [30] (Europa)	Wytyczne zagraniczne
	Wytyczne dotyczące postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą <u>Rekomendacje dotyczące leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę typu 2 z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD) w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego:</u> + Zaleca się preferowanie leków hipoglikemizujących o udokumentowanych korzyściach sercowo-naczyniowych, a następnie leków o udokumentowanym bezpieczeństwie sercowo-naczyniowym, przed lekami bez potwierdzonej skuteczności lub bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego [Klasa I, Poziom C].

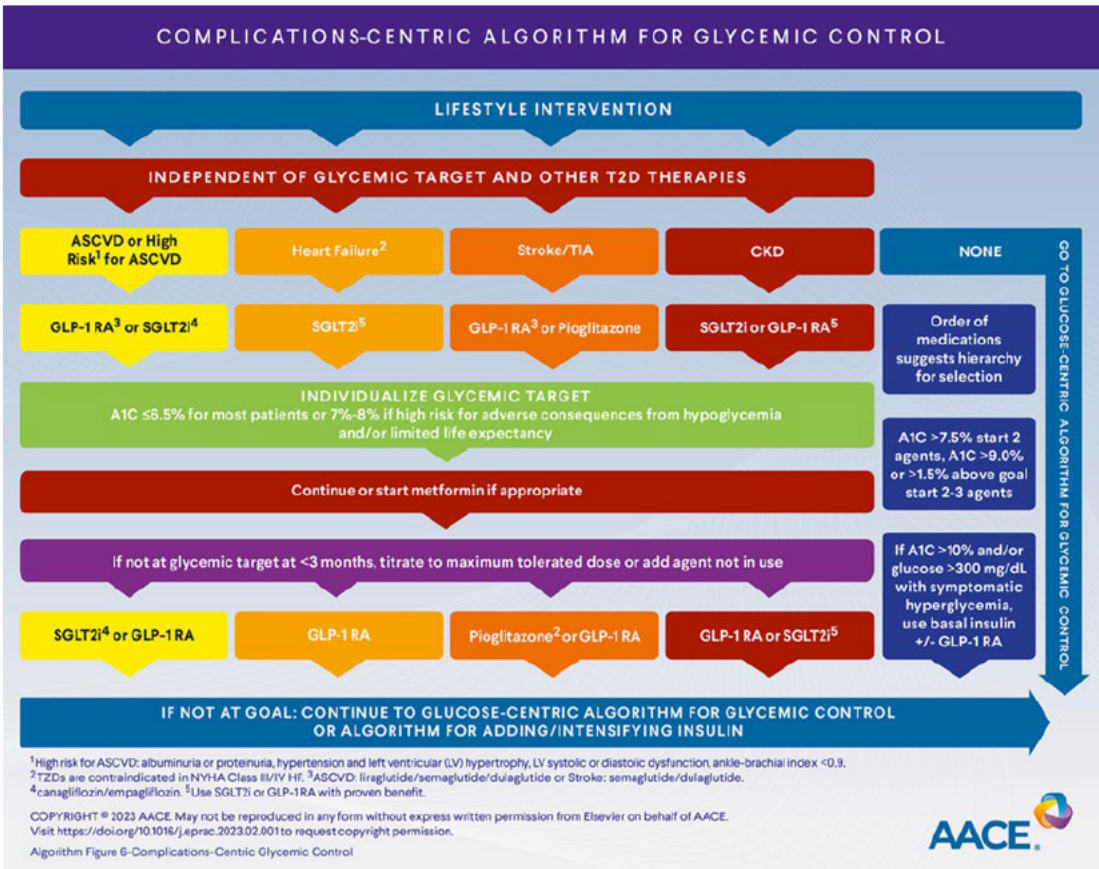
Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	+ Inhibitory SGLT2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu redukcji incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego lub docelowego HbA1c oraz niezależnie od jednocześnie stosowanej terapii obniżającej glikemię [Klasa I, Poziom A]. + Agoniści receptora GLP-1 o udokumentowanych korzyściach sercowo-naczyniowych (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd) są zalecani u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu redukcji incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego lub docelowego HbA1c oraz stosowanej terapii hipoglikemizującej [Klasa I, Poziom A]. + Jeżeli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, metformina powinna być rozważona u pacjentów z T2DM i ASCVD [Klasa IIa, Poziom C]. + Jeżeli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, pioglitazon może być rozważony u pacjentów z T2DM i ASCVD bez niewydolności serca [Klasa IIb, Poziom B]. <u>Rekomendacje dotyczące leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę typu 2 bez miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) ani ciężkiego uszkodzenia narządów docelowych (TOD), w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego:</u> + U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkiego TOD, o niskim lub umiarkowanym ryzyku, metformina powinna być rozważona w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [Klasa IIa, Poziom C]. + U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkiego TOD, o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku, metformina może być rozważona w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [Klasa IIb, Poziom C]. + U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub ciężkiego TOD, ale z 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym $\geq 10\%$ (wg SCORE2-Diabetes), inhibitor SGLT2 lub agonista receptora GLP-1 może być rozważony w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [Klasa IIb, Poziom C].  <i>Rysunek 2. Ocena ryzyka u pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) / zaawansowanego uszkodzenia narządowego (TOD) oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowanego przy użyciu SCORE2-Diabetes [wytyczne ESC 2023]</i> a Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA) o udowodnionym korzystnym wpływie sercowo-naczyniowym: liraglutyd, semaglutyd (podawany podskórnie), dulaglutyd, efpeglenatyd. b Inhibitory SGLT2 o udowodnionym korzystnym wpływie sercowo-naczyniowym: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna. <u>Rekomendacje dotyczące leczenia niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (klasa NYHA II-IV) i cukrzycą:</u> + Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna lub sotagliflozyna) są zalecane u wszystkich pacjentów z HFrEF oraz cukrzycą typu 2 (T2DM) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonu sercowo-naczyniowego [Klasa I, Poziom A]. <u>Rekomendacje dotyczące leczenia niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą oraz frakcją wyrzutową lewej komory powyżej 40%:</u> + Empagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) oraz frakcją wyrzutową lewej komory $>40\%$ (HFmrEF i HFpEF) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu sercowo-naczyniowego [Klasa I, Poziom A].

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Zalecenia dotyczące leków obniżających poziom glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewydolnością serca i bez niej:</u> + Inhibitory SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, ertugliflozyna lub sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM z wieloma czynnikami ryzyka ASCVD lub rozpoznanym ASCVD w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF [klasa I, poziom A]. + Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna lub sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM i HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [klasa I, poziom A]. + U pacjentów z T2DM i LVEF >40% (HFmrEF i HFpEF) zaleca się stosowanie empagliflozyny lub dapagliflozyny w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [klasa I, poziom A]. <u>Zalecenia dotyczące dodatkowych leków obniżających poziom glukozy, których bezpieczeństwo zostało potwierdzone w przypadku hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola poziomu glukozy:</u> + Receptorowi GLP-1 RA (liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd ER, dulaglutyd, efpeglenatyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i powinny być brane pod uwagę w leczeniu obniżającym poziom glukozy u pacjentów z T2DM zagrożonych HF lub cierpiących na tę chorobę [klasa IIa, poziom A]. + Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i powinny być brane pod uwagę w leczeniu obniżającym poziom glukozy u pacjentów z T2DM zagrożonych HF lub cierpiących na tę chorobę [klasa IIa, poziom A]. + Insuliny bazowe (glargine i degludec) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i powinny być brane pod uwagę w leczeniu obniżającym poziom glukozy u pacjentów z T2DM zagrożonych HF lub cierpiących na tę chorobę [klasa IIa, poziom B]. + W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca należy rozważyć zastosowanie metforminy w leczeniu obniżającym poziom glukozy [klasa IIa, poziom B]. <u>Zalecenia dotyczące leków obniżających poziom glukozy, które zwiększają ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2:</u> + Pioglitazon wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą i nie jest zalecany do leczenia obniżającego poziom glukozy u pacjentów zagrożonych niewydolnością serca (lub z niewydolnością serca w przeszłości) [klasa III, poziom A]. + Inhibitor DPP-4 sakagliptynę wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą i nie jest zalecany do leczenia obniżającego poziom glukozy u pacjentów zagrożonych niewydolnością serca (lub z niewydolnością serca w przeszłości) [klasa III, poziom B]. <u>Zalecenia wymagające szczególnej uwagi:</u> + Zaleca się zmianę leczenia obniżającego poziom glukozy z leków bez udowodnionych korzyści sercowo-naczyniowych lub udowodnionego bezpieczeństwa na leki o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych [klasa I, poziom C]. <u>Zalecenia dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą:</u> + Inhibitor SGLT2 (kanagliflozyna, empagliflozyna lub dapagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) oraz przewlekłą chorobą nerek (CKD) z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² w celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz niewydolności nerek [klasa I, Poziom A]. + Agonista receptora GLP-1 (GLP-1 RA) jest zalecany przy eGFR >15 ml/min/1,73 m² w celu uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, ze względu na niskie ryzyko hipoglikemii oraz korzystny wpływ na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i albuminurię [klasa I, Poziom A]. Klasa zalecenia: <i>Klasa I (Jest zalecane lub wskazane)- Dowody i/lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura są korzystne, użyteczne, skuteczne.; Klasa II (Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury), Klasa IIa (Powinno być rozważone) - Waga dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością. , Klasa IIb (Może być rozważone) - Przydatność/skuteczność jest mniej dobrze udokumentowana dowodami/opiniami.; Klasa III (Nie jest rekomendowane) - Dowody lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.</i> Poziom dowodów naukowych: <i>Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.; Poziom B - Dane pochodzące z jednego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych., Poziom C - Konsensus opinii ekspertów i/lub niewielkie badania, badania retrospektywne, rejestry.</i>
ADA 2026 [31]	Farmakologiczne podejście do leczenia hiperglikemii –standardy postępowania w cukrzycy

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(USA)	<u>Terapia farmakologiczna dla dorosłych z cukrzycą typu 2</u> + Wybór leczenia obniżającego stężenie glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2 powinien być oparty na podejściu skoncentrowanym na pacjencie, uwzględniającym wspólne podejmowanie decyzji. Należy stosować leki o wystarczającej skuteczności pozwalającej na osiągnięcie i utrzymanie indywidualnie ustalonych celów leczenia, z uwzględnieniem ich wpływu na układ sercowo-naczyniowy, nerki, masę ciała oraz inne istotne choroby współistniejące, ryzyka hipoglikemii, kosztów i dostępności, ryzyka działań niepożądanych i tolerancji leczenia, a także indywidualnych preferencji [E]. + U dorosłych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej już w leczeniu początkowym, w celu skrócenia czasu potrzebnego do osiągnięcia indywidualnych celów kontroli glikemii [A]. + U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonych wysokim ryzykiem jej wystąpienia, plan leczenia powinien uwzględniać zastosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych – takich jak agoniści receptora GLP-1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA) i/lub inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i). Leki te należy stosować zarówno w celu kontroli glikemii, jak i całościowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [A]. + U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i współistniejącą niewydolnością serca – zarówno z obniżoną, jak i z zachowaną frakcją wyrzutową – zaleca się stosowanie SGLT2i w celu kontroli glikemii oraz prewencji hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niezależnie od wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [A]. + U dorosłych z cukrzycą typu 2, otyłością oraz objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) plan leczenia obniżającego stężenie glukozy powinien obejmować zastosowanie leku łączącego działanie agonisty receptora GIP oraz GLP-1, który wykazał korzyści w zakresie poprawy objawów związanych z HF oraz redukcji częstości zdarzeń sercowych, niezależnie od wartości HbA1c [A]. + U dorosłych z cukrzycą typu 2, otyłością oraz objawową HFpEF plan leczenia obniżającego stężenie glukozy powinien obejmować zastosowanie agonisty receptora GLP-1, który wykazał korzyści w zakresie poprawy objawów niewydolności serca [A] oraz/lub redukcji ryzyka zdarzeń związanych z HF, niezależnie od wartości HbA1c [B]. + U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (przewlekłą chorobą nerek – PChN), potwierdzoną na podstawie szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie 20–60 ml/min/1,73 m² i/lub obecności albuminurii, zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1, których skuteczność w tej populacji została potwierdzona. Leki te powinny być wykorzystywane zarówno w celu kontroli glikemii (niezależnie od wartości HbA1c), jak i w celu spowolnienia progresji PChN oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy jednak pamiętać, że skuteczność hipoglikemizująca inhibitorów SGLT2 zmniejsza się przy eGFR <45 ml/min/1,73 m² [A]. + U dorosłych z cukrzycą typu 2 i zaawansowaną CKD (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) preferowanym lekiem do kontroli glikemii jest GLP-1 RA ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [B]. + U dorosłych z cukrzycą typu 2, stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) oraz nadwagą lub otyłością należy rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1, który wykazał korzyści w leczeniu zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (MASH) [A] lub leku łączącego agonistę GIP i GLP-1, który wykazał potencjalne korzyści w MASH [B] zarówno w celu kontroli glikemii, jak i jako leczenie uzupełniające interwencje mające na celu redukcję masy ciała. + U dorosłych z cukrzycą typu 2 i potwierdzonym biopsją MASH lub u osób z wysokim ryzykiem zwłóknienia wątroby (na podstawie badań nieinwazyjnych) preferowanym lekiem do kontroli glikemii jest pioglitazon, GLP-1 RA ze względu na jego korzystny wpływ na MASH [A]. Alternatywnie, można rozważyć zastosowanie pioglitazonu lub leku łączącego agonistę GIP i GLP-1, ze względu na potencjalne korzyści w leczeniu MASH [B]. + Terapia skojarzona pioglitazonem oraz agonistą receptora GLP-1 może zostać rozważona w leczeniu hiperglikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz biopsyjnie potwierdzonym MASH lub u osób z wysokim ryzykiem włóknienia wątroby (zidentyfikowanym na podstawie badań nieinwazyjnych), ze względu na potencjalne korzystne działanie na MASH [B]. + Wybór modyfikacji leczenia obniżającego stężenie glukozy powinien uwzględniać indywidualne cele kontroli glikemii i masy ciała, obecność chorób współistniejących (sercowo-naczyniowych, nerkowych, wątrobowych oraz innych chorób metabolicznych), a także ryzyko hipoglikemii [A]. + Podczas rozpoczynania nowego leczenia obniżającego stężenie glukozy należy ponownie ocenić konieczność stosowania oraz dawkowanie leków obciążonych wyższym ryzykiem hipoglikemii (tj.

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	pochodne sulfonilomocznika, meglitynidy oraz insulina), w celu minimalizacji ryzyka hipoglikemii oraz obciążenia terapeutycznego pacjenta [A]. + Jednoczesne stosowanie inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) z GLP-1 RA lub podwójnym GIP i GLP-1 RA nie jest zalecane ze względu na brak dodatkowego obniżenia poziomu glukozy poza poziomem osiąganym przy stosowaniu samego GLP-1 RA [B]. + U dorosłych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii, niezależnie od dotychczas stosowanego leczenia obniżającego stężenie glukozy lub czasu trwania choroby, w przypadku występowania objawów hiperglikemii lub gdy wartości HbA1c lub glikemii są bardzo wysokie (tj. HbA1c >10% [>86 mmol/mol] lub stężenie glukozy ≥300 mg/dL [≥16,7 mmol/L]) [E]. + U dorosłych z cukrzycą typu 2 bez ciężkiej hiperglikemii lub przełomu hiperglikemicznego, terapia oparta na agonistach GLP-1 jest preferowana w stosunku do insuliny jako leczenie początkowe lub dodane w celu obniżenia stężenia glukozy [A]. + Jeżeli stosowana jest insulina, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1, w tym lekiem łączącym agonistę GIP i GLP-1, ze względu na większą skuteczność glikemiczną oraz korzystny wpływ na masę ciała i ryzyko hipoglikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2. Dawkowanie insuliny powinno być ponownie ocenione po dodaniu lub zwiększeniu dawki agonisty receptora GLP-1 lub leku łączącego GIP i GLP-1 [A]. + U dorosłych z cukrzycą typu 2 rozpoczynających insulinoterapię zaleca się kontynuację dotychczas stosowanych leków obniżających stężenie glukozy (o ile nie są przeciwwskazane lub źle tolerowane), ze względu na ich utrzymujące się korzyści metaboliczne, w tym wpływ na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i funkcję nerek [A]. Poziom wiarygodności materiału dowodowego: Poziom A- jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie.; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednoośrodkowej lub wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Poziom B- Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control) Poziom C- Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z prób klinicznych z randomizacją z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków; Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem Poziom E - Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne
AACE 2023 [32] (USA)	Kompleksowy algorytm postępowania w cukrzycy typu 2 W wytycznych AACE 2023 wyodrębniono rekomendowane ścieżki terapeutyczne na podstawie kontroli glikemii oraz algorytm kontroli glikemii ukierunkowany na powikłania . Dobór terapii przeciwhiperglikemicznej powinien być ukierunkowany na osiągnięcie indywidualnie określonych celów metabolicznych, z naciskiem na minimalizację ryzyka hipoglikemii. + W procesie decyzyjnym należy uwzględnić obecność schorzeń współistniejących, w szczególności: miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego (ASCVD), zastoinowej niewydolności serca (HFrEF/HFpEF), przewlekłej choroby nerek (CKD), nadwagi lub otyłości, a także niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD). + Wybór strategii terapeutycznej powinien również brać pod uwagę dostępność i refundację leków w danym systemie ochrony zdrowia. + Docelowy poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u większości pacjentów powinien wynosić ≤6,5%, o ile jest to możliwe do osiągnięcia bez istotnego ryzyka hipoglikemii lub innych działań niepożądanych <u>Algorytm postępowania u pacjentów bez chorób współistniejących:</u> + U pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM), u których nie występują czynniki bardzo wysokiego lub wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (m.in. miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego – ASCVD, zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny – TIA, przewlekła choroba nerek – PChN), rekomenduje się zastosowanie strategii kontroli glikemii ukierunkowanej na obniżenie stężenia glukozy.

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	+ W tym kontekście, po wdrożeniu interwencji związanych ze zmianą stylu życia, zalecanym lekiem pierwszego wyboru jest metformina (MET), o ile nie istnieją przeciwwskazania do jej stosowania, w szczególności filtracja kłębuszkowa $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. + Dla optymalizacji tolerancji preparatu rekomenduje się rozpoczynanie terapii od niskiej dawki i stopniowe jej zwiększanie w ciągu kolejnych tygodni, do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. + Ze względu na postępujący charakter cukrzycy typu 2, wielu pacjentów wymaga stosowania więcej niż jednego leku przeciwhiperglikemicznego w celu osiągnięcia indywidualnego celu HbA1c. Przy wyborze drugiego leku należy uwzględnić szereg czynników, w tym obecność nadwagi lub otyłości, ryzyko hipoglikemii, dostępność i koszt terapii oraz nasilenie hiperglikemii. Ponieważ pacjenci często prezentują więcej niż jeden z tych czynników, kluczowe znaczenie ma podejście zorientowane na pacjenta oraz wspólne podejmowanie decyzji terapeutycznych. + U pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz dodatkowym celem redukcji masy ciała preferowane są: podwójni agoniści GIP/GLP-1, agoniści GLP-1 lub inhibitory SGLT2. U osób z wywiadem hipoglikemii, wysokim ryzykiem jej wystąpienia lub zwiększonym ryzykiem ciężkich powikłań hipoglikemii należy preferencyjnie stosować leki o niskim ryzyku jej wywołania, takie jak GLP-1 RA, SGLT2i, podwójni agoniści GIP/GLP-1, tiazolidynediony (TZD) lub inhibitory DPP-4. + U pacjentów z objawową hiperglikemią i/lub HbA1c $>10\%$, co sugeruje istotny niedobór insuliny, należy rozważyć włączenie insuliny bazalnej w celu szybkiej poprawy kontroli glikemii. Insulina bazalna może być wdrożona z jednoczesnym rozpoczęciem terapii agonistą GLP-1 (jeśli pacjent nie stosuje jeszcze tej grupy leków) lub bez niej. U części pacjentów z ciężką hiperglikemią może być konieczne równoczesne włączenie insuliny bolusowej.																								
	GLUCOSE-CENTRIC ALGORITHM FOR GLYCEMIC CONTROL LIFESTYLE INTERVENTION Start or continue metformin if appropriate¹ INDIVIDUALIZE GLYCEMIC TARGET A1C $\leq 6.5\%$ for most persons or $7\%-8\%$ if high risk for adverse consequences from hypoglycemia and/or limited life expectancy <table><tr><td></td><td>Overweight or Obesity²</td><td>Hypoglycemia Risk³</td><td>Access / Cost</td><td>Severe Hyperglycemia⁴</td><td>Patients may present with >1 scenario</td></tr><tr><td>Preferred</td><td>GLP-1 RA or GIP/GLP-1 RA or SGLT2i</td><td>GLP-1 RA or GIP/GLP-1 RA or SGLT2i</td><td>TZD or SU/GLN</td><td>Basal Insulin⁵ + Prandial Insulin or + GLP-1 RA / GIP/GLP-1 RA⁶</td><td>Order of medications suggests hierarchy for selection⁷</td></tr><tr><td>Alternatives</td><td>DPP-4i⁸ or TZD⁹</td><td>DPP-4i⁸ or TZD</td><td>Insulin or DPP-4i¹⁰</td><td>Basal Insulin + other agent(s)</td><td>A1C $>7.5\%$ start 2 agents, A1C $>9.0\%$ or $>1.5\%$ above goal start 2-3 agents</td></tr><tr><td>Concerns or Not Preferred</td><td>Avoid SU/GLN</td><td>Avoid SU/GLN</td><td>GLP-1 RA / GIP/GLP-1 RA / SGLT2i / COLSVL / BRC-QR</td><td>Other agents likely ineffective in the setting of glucotoxicity¹¹</td><td></td></tr></table> Titrate to maximum tolerated dose. If not at glycemic target at ≤ 3 months, add best available agent not in use⁷ GLP-1 RA / GIP/GLP-1 RA / SGLT2i / TZD / DPP-4i / SU/GLN / COLSVL / BRC-QR / PRAML¹¹ IF NOT AT GOAL: CONTINUE TO ALGORITHM FOR ADDING/INTENSIFYING INSULIN ¹Take with food with dose titration for enhanced tolerance. ²See also COMPLICATIONS-CENTRIC MODEL FOR THE CARE OF PERSONS WITH OVERWEIGHT/OBESITY and PROFILES OF WEIGHT-LOSS MEDICATIONS table. ³Evaluate for issues leading to hypoglycemia or hypoglycemia unawareness and manage with patient-centered strategies. ⁴If A1C $>10\%$ and/or BG ≥ 300 with symptomatic hyperglycemia, reduce glucose/A1C as promptly and safely as possible. ⁵See also ALGORITHM FOR ADDING/INTENSIFYING INSULIN. ⁶GLP-1 RA requires titration phase which can delay glycemic control. After glucose toxicity is resolved, consider adding other agents. ⁷See also PROFILES OF ANTIHYPERGLYCEMIC MEDICATIONS table. ⁸GLP-1 RA and DPP-4i should not be combined. ⁹TZD can cause fluid retention but have benefit for NAFLD, CVD prevention, dyslipidemia. ¹⁰Access/Cost are dependent on location of the market. Insulin costs vary widely with devices (e.g., pens versus vials) and formulations (e.g., analogues versus combinations such as 70/30). ¹¹PRAML is used as an adjunct with prandial insulin. COPYRIGHT © 2023 AACE. May not be reproduced in any form without express written permission from Elsevier on behalf of AACE. Visit https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001 to request copyright permission. Algorithm Figure 7-Glucose-Centric Glycemic Control AACE		Overweight or Obesity ²	Hypoglycemia Risk ³	Access / Cost	Severe Hyperglycemia ⁴	Patients may present with >1 scenario	Preferred	GLP-1 RA or GIP/GLP-1 RA or SGLT2i	GLP-1 RA or GIP/GLP-1 RA or SGLT2i	TZD or SU/GLN	Basal Insulin ⁵ + Prandial Insulin or + GLP-1 RA / GIP/GLP-1 RA ⁶	Order of medications suggests hierarchy for selection ⁷	Alternatives	DPP-4i ⁸ or TZD ⁹	DPP-4i ⁸ or TZD	Insulin or DPP-4i ¹⁰	Basal Insulin + other agent(s)	A1C $>7.5\%$ start 2 agents, A1C $>9.0\%$ or $>1.5\%$ above goal start 2-3 agents	Concerns or Not Preferred	Avoid SU/GLN	Avoid SU/GLN	GLP-1 RA / GIP/GLP-1 RA / SGLT2i / COLSVL / BRC-QR	Other agents likely ineffective in the setting of glucotoxicity ¹¹	
	Overweight or Obesity ²	Hypoglycemia Risk ³	Access / Cost	Severe Hyperglycemia ⁴	Patients may present with >1 scenario																				
Preferred	GLP-1 RA or GIP/GLP-1 RA or SGLT2i	GLP-1 RA or GIP/GLP-1 RA or SGLT2i	TZD or SU/GLN	Basal Insulin ⁵ + Prandial Insulin or + GLP-1 RA / GIP/GLP-1 RA ⁶	Order of medications suggests hierarchy for selection ⁷																				
Alternatives	DPP-4i ⁸ or TZD ⁹	DPP-4i ⁸ or TZD	Insulin or DPP-4i ¹⁰	Basal Insulin + other agent(s)	A1C $>7.5\%$ start 2 agents, A1C $>9.0\%$ or $>1.5\%$ above goal start 2-3 agents																				
Concerns or Not Preferred	Avoid SU/GLN	Avoid SU/GLN	GLP-1 RA / GIP/GLP-1 RA / SGLT2i / COLSVL / BRC-QR	Other agents likely ineffective in the setting of glucotoxicity ¹¹																					
	Rysunek 3. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bez chorób współistniejących [wytyczne AACE 2023]																								
	Algorytm postępowania u pacjentów z chorobami współistniejącymi: U pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM), u których występuje wysokie ryzyko lub rozpoznane schorzenia współistniejące, takie jak miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego (ASCVD), zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub przewlekła choroba nerek (PChN), niezależnie od aktualnego poziomu glikemii, stosowanej terapii hipoglikemizującej oraz celów terapeutycznych,																								

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	zaleca się wdrożenie terapii lekowej o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym i/lub nefroprotekcyjnym, zorientowanej na potencjalne choroby współistniejące lub powikłania, z uwzględnieniem indywidualnych celów terapeutycznych: + U chorych ze zdiagnozowanymi <u>zaburzeniami sercowo-naczyniowymi</u> lub występowaniem <u>wysokiego ryzyka tychże zaburzeń</u> (definiowanych jako albuminuria, białkomocz, nadciśnienie i przerost lewej komory serca,) zaleca się stosowanie GLP1-RA (liraglutyd/semaglutyd/dulaglutyd LUB jednocześnie: semaglutyd/dulaglutyd) lub SGLT2i (kanaflozyna/empagliflozyna). + U chorych z potwierdzoną <u>niewydolnością serca</u> (Klasa NYHA III/IV) zaleca się stosowanie SGLT2i (lub GLP1-RA, jeżeli udowodniono efektywność kliniczną). + U chorych na <u>udar lub przemijające niedokrwienie mózgu (TIA)</u> zaleca się stosowanie GLP-1RA liraglutyd/semaglutyd/dulaglutyd LUB jednocześnie: semaglutyd/dulaglutyd) lub pioglitazonu. + U pacjentów z <u>przewlekłą chorobą nerek</u> zaleca się stosowanie SGLT2i lub GLP-1RA. W celu osiągnięcia indywidualnych celów glikemicznych zaleca się następnie rozpoczęcie lub kontynuację leczenia metforminą, jeżeli jest to zasadne. W przypadku <u>braku osiągnięcia celu glikemicznego w okresie <3 miesięcy</u> rekomenduje się zwiększenie dawki do maksimum lub dodanie leku, który nie był stosowany wcześniej, w tym: + U chorych ze zdiagnozowanymi <u>zaburzeniami sercowo-naczyniowymi</u> lub występowaniem <u>wysokiego ryzyka tychże zaburzeń</u> (definiowanych jako albuminuria, białkomocz, nadciśnienie i przerost lewej komory serca) zaleca się stosowanie SGLT2i lub GLP1-RA. + U chorych z potwierdzoną <u>niewydolnością serca</u> (Klasa NYHA III/IV) zaleca się stosowanie GLP1-RA + U chorych na <u>udar lub przemijające niedokrwienie mózgu (TIA)</u> zaleca się stosowanie pioglitazonu lub GLP-1RA liraglutyd/semaglutyd/dulaglutyd LUB jednocześnie: semaglutyd/dulaglutyd) + U pacjentów z <u>przewlekłą chorobą nerek</u> zaleca się stosowanie GLP-1RA lub SGLT2i. COMPLICATIONS-CENTRIC ALGORITHM FOR GLYCEMIC CONTROL  ¹High risk for ASCVD: albuminuria or proteinuria, hypertension and left ventricular (LV) hypertrophy, LV systolic or diastolic dysfunction, ankle-brachial index <0.3. ²T2Ds are contraindicated in NYHA Class III/IV HF. ³ASCVD: liraglutide/semaglutide/dulaglutide or Stroke: semaglutide/dulaglutide. ⁴canagliflozin/empagliflozin. ⁵Use SGLT2i or GLP-1RA with proven benefit. COPYRIGHT © 2023 AACE. May not be reproduced in any form without express written permission from Elsevier on behalf of AACE. Visit https://doi.org/10.1016/j.eprsc.2023.02.001 to request copyright permission. Algorithm Figure 6-Complications-Centric Glycemic Control AACE
NICE 2026 [33] (Anglia)	Wytyczne dotyczące leczenia osób dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z cukrzycą typu 2 <u>Zasady ogólne leczenia</u>

Rysunek 4. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym [wytyczne AACE 2023]

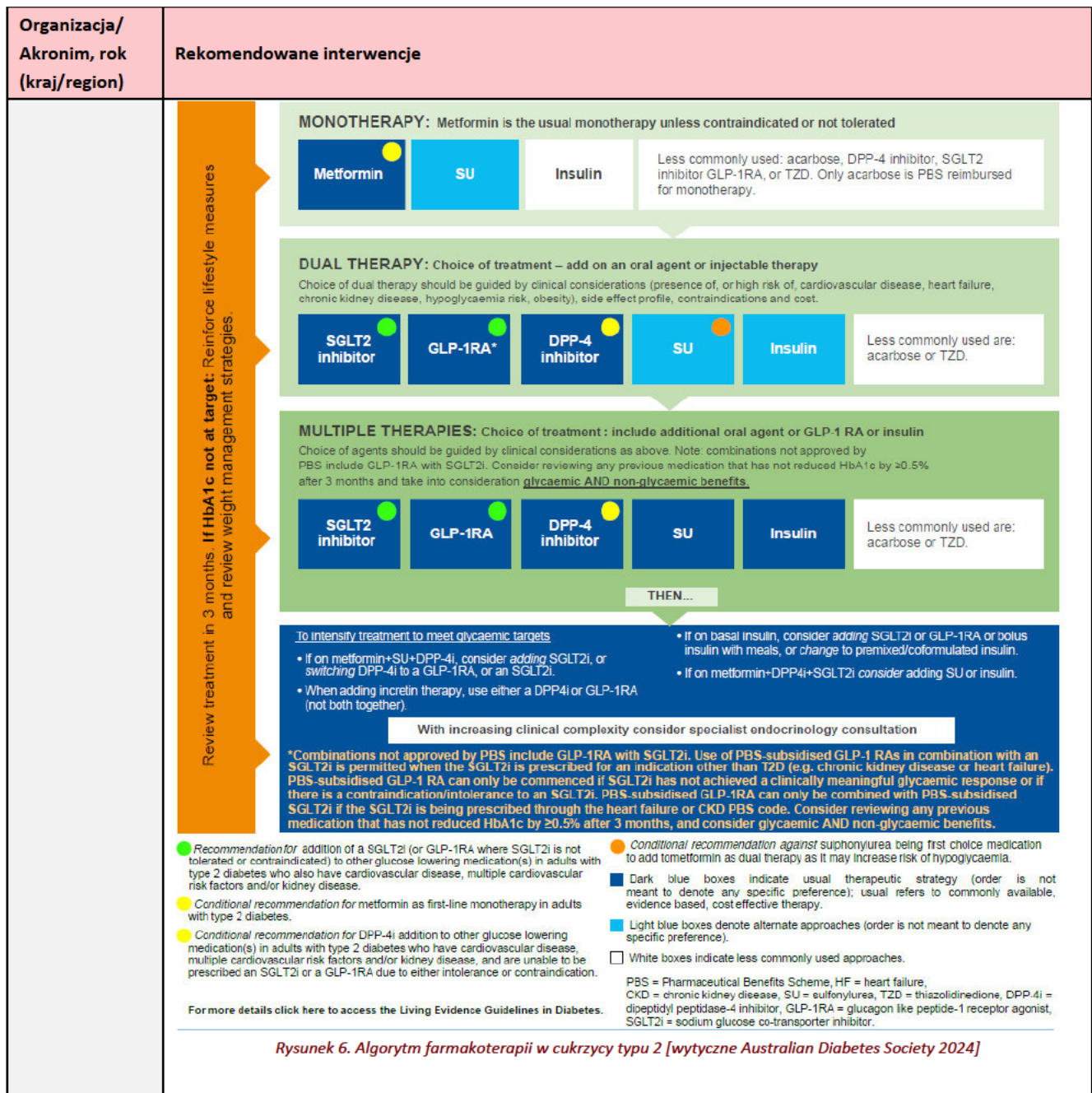
Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	+ Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 powinno być indywidualizowane i ukierunkowane na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego, a nie wyłącznie na obniżenie HbA1c. U większości pacjentów zaleca się podejście powikłaniocentryczne, w którym wybór leków opiera się na obecności lub ryzyku niewydolności serca, miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, przewlekłej choroby nerek, otyłości oraz kruchości (frailty – stan ograniczonej rezerwy fizjologicznej i zwiększonej podatności na stresory kliniczne, związany z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych leczenia). <u>Leczenie początkowe – populacje bez istotnych chorób współistniejących</u> + U dorosłych z cukrzycą typu 2 bez istotnych chorób współistniejących NICE zaleca rozpoczęcie leczenia od metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2. Połączenie to uznawane jest za standard leczenia początkowego ze względu na korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe i nerkowe, nawet u pacjentów o pozornie niższym ryzyku klinicznym. + Jeżeli metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana, NICE rekomenduje zastosowanie inhibitora SGLT-2 w monoterapii zamiast metforminy, aby nie pozbawiać chorego długoterminowych korzyści kardiometabolicznych. <u>Leczenie początkowe – niewydolność serca</u> + U chorych z niewydolnością serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej, leczeniem początkowym również powinna być metformina o zmodyfikowanym uwalnianiu w połączeniu z inhibitorem SGLT-2. W tej grupie pacjentów NICE kładzie szczególny nacisk na wczesne włączenie inhibitora SGLT-2, ponieważ leki te redukują ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca niezależnie od kontroli glikemii. + Jeżeli metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana, zaleca się monoterapię inhibitorem SGLT-2. <u>Leczenie początkowe – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD)</u> + U osób z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową NICE zaleca leczenie skojarzone obejmujące metforminę o zmodyfikowanym uwalnianiu, inhibitor SGLT-2 oraz podskórny semaglutyd w dawce do 1 mg raz w tygodniu. Semaglutyd jest jedynym agonistą receptora GLP-1 rekomendowanym w tym wskazaniu jako element leczenia początkowego ze względu na najlepszy profil skuteczności klinicznej i opłacalności. + Jeżeli metformina nie może być stosowana, zaleca się połączenie inhibitora SGLT-2 z semaglutylem. <u>Leczenie początkowe – wczesny początek cukrzycy typu 2</u> + U pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 przed 40. rokiem życia NICE zaleca intensywne leczenie od początku choroby. Rekomendowane jest rozpoczęcie terapii od metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu i inhibitora SGLT-2 oraz rozważenie włączenia agonisty receptora GLP-1 lub tirzepatydu. Uzasadnieniem jest bardzo wysokie dożywotnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz częste współistnienie otyłości w tej populacji. <u>Leczenie początkowe – otyłość</u> + U osób żyjących z otyłością, o ile nie występują inne istotne choroby współistniejące, schemat leczenia początkowego powinien być taki sam jak w populacji ogólnej, czyli metformina o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2. Agonisci receptora GLP-1 oraz tirzepatyd nie są zaleceni jako leki pierwszego wyboru i powinny być rozważane dopiero w przypadku konieczności dalszej intensyfikacji terapii. + Jeżeli głównym celem leczenia jest redukcja masy ciała, decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane zgodnie z odrębnymi wytycznymi NICE dotyczącymi leczenia otyłości. <u>Leczenie początkowe – przewlekła choroba nerek (CKD)</u> + U chorych z przewlekłą chorobą nerek NICE różnicuje zalecenia w zależności od eGFR. Przy eGFR powyżej 30 ml/min/1,73 m² zaleca się stosowanie metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2. + Przy eGFR w zakresie 20–30 ml/min/1,73 m² rekomendowane jest zastosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny w połączeniu z inhibitorem DPP-4, ponieważ korzyści nerkowe i sercowo-naczyniowe SGLT-2 utrzymują się mimo osłabienia efektu glikemicznego. + Przy eGFR poniżej 20 ml/min/1,73 m² preferowanym leczeniem jest inhibitor DPP-4, a w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań można rozważyć pioglitazon lub leczenie insuliną. <u>Leczenie początkowe – kruchość (frailty)</u> + U osób z kruchością głównym celem leczenia jest kontrola objawów hiperglikemii przy minimalizacji ryzyka działań niepożądanych oraz polifarmacji. NICE zaleca w tej populacji stosowanie metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu jako leczenia pierwszego wyboru. + Inhibitory SGLT-2 mogą być rozważone jedynie wtedy, gdy stopień kruchości nie zwiększa ryzyka odwodnienia, hipotensji lub innych powikłań. W przeciwnym razie preferowane są inhibitory DPP-4. <u>Wprowadzanie leków i bezpieczeństwo terapii</u>

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	+ NICE zaleca wprowadzanie leków stopniowo, z oceną tolerancji i skuteczności każdego z nich. Zalecana sekwencja obejmuje rozpoczęcie leczenia od metforminy, szybkie dołączenie inhibitora SGLT-2 po osiągnięciu maksymalnej tolerowanej dawki metforminy oraz ewentualne dalsze rozszerzenie terapii o agonistę receptora GLP-1 lub tirzepatyd. + Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem SGLT-2 należy ocenić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej, zwłaszcza u osób z odwodnieniem, ostrą chorobą lub stosujących diety bardzo niskowęglowodanowe albo ketogeniczne. <u>Przegląd i modyfikacja leczenia</u> + Decyzje o zmianie leczenia powinny być podejmowane wspólnie z pacjentem. Przed włączeniem nowych leków należy zoptymalizować dawki, ocenę tolerancji oraz adherencję. NICE podkreśla, że inhibitory SGLT-2 powinny być kontynuowane ze względu na korzyści sercowo-naczyniowe i nerkowe nawet wtedy, gdy nie prowadzą do osiągnięcia indywidualnego celu HbA1c. + Agoniści receptora GLP-1 i tirzepatyd powinni być odstawiani, jeśli nie przynoszą korzyści glikemicznych, chyba że są stosowani w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z ASCVD lub wczesnym początkiem cukrzycy. Jednoczesne stosowanie agonisty receptora GLP-1 lub tirzepatyd z inhibitorem DPP-4 nie jest zalecane. <u>Dalsza intensyfikacja leczenia nieinsulinowego</u> + Jeżeli konieczna jest dalsza poprawa kontroli glikemii, NICE zaleca w większości populacji jako kolejny etap zastosowanie inhibitora DPP-4. W przypadku jego nieskuteczności lub nietolerancji można rozważyć pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon lub leczenie insuliną, przy czym każdorazowo należy uwzględnić ryzyko hipoglikemii, przyrostu masy ciała, niewydolności serca i złamań. <u>Leczenie insuliną</u> + Leczenie insuliną powinno być rozważane u pacjentów z objawową lub narastającą hiperglikemią albo gdy inne terapie są nieskuteczne lub nietolerowane. NICE zaleca rozpoczęcie insulinoterapii od insuliny bazalnej podawanej raz lub dwa razy dziennie, z kontynuacją metforminy, o ile nie jest ona przeciwwskazana. + U osób z bardzo wysokim HbA1c można rozważyć schemat bazal-bolus lub preparaty mieszane. Klinicyści powinni preferować analogi insuliny i biosymilary o najniższym koszcie, zapewniając jednocześnie odpowiednią edukację pacjenta w zakresie techniki iniekcji, titracji dawek i zapobiegania hipoglikemii.
CDA 2024 [34] (Kanada)	Farmakologiczne leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2 u dorosłych <u>Wytuczne dla rozpoczęcia terapii:</u> + Aktywność fizyczna, terapia żywieniowa, edukacja i wsparcie w zakresie samodzielnego zarządzania chorobą oraz kontrola masy ciała są ważnymi elementami kontroli glikemii w cukrzycy typu 2, zarówno w początkowej fazie, jak i w trakcie trwania choroby, i powinny być uwzględnione w indywidualnym planie opieki każdej osoby [stopień D, konsensus]. <u>Wstępne farmakologiczne leczenie glikemii:</u> + Po podjęciu decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii, metformina jest zalecana jako początkowy lek przeciwcukrzycowy ze względu na jej trwałą skuteczność w obniżaniu HbA1c, znikome ryzyko hipoglikemii lub przyrostu masy ciała [stopień A, poziom 1A], stosunkowo łagodny profil działań niepożądanych, długoterminowe wyniki i przystępną cenę. Początkowa dawka powinna być niska (250 mg lub 500 mg dwa razy dziennie podczas posiłków), aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, a następnie należy ją stopniowo zwiększać do maksymalnej dawki [stopień D, konsensus]. + Insulina, z metforminą lub bez, jest zalecana jako początkowa terapia farmakologiczna dla osób z dekomensacją metaboliczną (np. wyraźna hiperglikemia, ketoza, stan hiperosmolarny lub niezamierzona utrata masy ciała związana z hiperglikemią) i/lub ciężką objawową hiperglikemią (wielomocz, polidypsja, niewyraźne widzenie). Po osiągnięciu stabilności metabolicznej możliwe jest stopniowe zmniejszanie dawki [D, konsensus]. + Nawet przy braku dekomensacji metabolicznej zaleca się terapię skojarzoną jako początkową terapię farmakologiczną dla osób z wyraźną hiperglikemią (np. HbA1c powyżej 1,5% powyżej wartości docelowej) [stopień B, poziom 2]: - o Wybór drugiego leku, który będzie stosowany razem z metforminą, powinien być oparty na indywidualnych priorytetach, preferencjach i chorobach współistniejących [stopień D, konsensus]. + W przypadku osób z chorobami współistniejącymi układu sercowo-naczyniowego lub nerek w momencie rozpoznania cukrzycy, jako początkową farmakoterapię w celu ochrony układu sercowo-naczyniowego i nerek należy również stosować określone GLP1-RA i/lub inhibitory SGLT2. <u>Modyfikacja lub intensyfikacja terapii:</u>

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	+ W przypadku osób bez chorób współistniejących układu sercowo-naczyniowego lub nerek wybór leku przeciwcukrzycowego w sytuacji konieczności intensyfikacji leczenia powinien opierać się na indywidualnych priorytetach, preferencjach i chorobach współistniejących. Priorytety kliniczne mogą obejmować utratę masy ciała, unikanie hipoglikemii, pożądaną wielkość obniżenia poziomu glukozy, koszt, profil działań niepożądanych, możliwość zajęcia w ciężę oraz choroby współistniejące [stopień D, konsensus]. + Pierwszeństwo należy przyznać lekom o szczególnych korzyściach sercowo-nerkowych dla niektórych podgrup osób, niezależnie od poziomu HbA1c: - o Osobom z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się stosowanie GLP1-RA i/lub inhibitora SGLT2 o udowodnionym działaniu korzystnym [stopień A, poziom 1A dla dulaglutyny, liraglutyny lub podskórnej semaglutyny; stopień A, poziom 1A dla empagliflozyny; stopień B, poziom 2 dla kanagliflozyny]. - o U osób z HF z obniżoną frakcją wyrzutową lub HF z zachowaną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności [stopień A, poziom 1A dla dapagliflozyny lub empagliflozyny]. - o Osobom z CKD zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 o udowodnionym działaniu korzystnym [stopień A, poziom 1A dla kanagliflozyny, dapagliflozyny lub empagliflozyny]. <u>Dodanie insuliny do aktualnej terapii przeciwcukrzycowej:</u> + Wszystkie osoby rozpoczynające leczenie insuliną powinny otrzymać informacje na temat zapobiegania hipoglikemii i postępowania w jej przypadku [stopień D, konsensus]. + Jako początkowy schemat insuliny przy dodawaniu do aktualnej terapii przeciwcukrzycowej zaleca się pojedyncze dzienne wstrzyknięcie insuliny bazowej, z dawką dostosowaną tak, aby osiągnąć docelowy poziom glukozy na czczo [stopień D, konsensus]: - o Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, należy rozważyć zastosowanie długo działających analogów insuliny zamiast insuliny NPH [stopień A, poziom 1A]. - o Insulina degludec lub insulina glargine U-300 mogą być rozważane zamiast innych długo działających analogów insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii nocnej [stopień B, poziom 2 dla osób z czynnikami ryzyka hipoglikemii; stopień C, poziom 3 dla pozostałych osób]. + W momencie włączania insuliny bazalnej należy kontynuować lub rozważyć rozpoczęcie terapii inkretynowej i/lub inhibitorem SGLT2 [stopień A, poziom 1A]. + W przypadku konieczności zastosowania insuliny bolusowej należy wdrażać ją stopniowo, rozpoczynając od jednego wstrzyknięcia przy największym posiłku, a następnie – w razie potrzeby – rozszerzać terapię o kolejne dawki okołoposiłkowe. Dawkowanie powinno być dostosowywane w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii poposiłkowej [stopień B, poziom 2]: - o Analogi insuliny szybko działającej mogą być preferowane względem insuliny krótko działającej (regularnej) w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [stopień B, poziom 2]. - o Leki zwiększające wydzielanie insuliny (pochodne sulfonilomocznika oraz meglitynidy) należy odstawić w celu ograniczenia ryzyka hipoglikemii [stopień D, konsensus].

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<pre> graph TD Start[Start metformin Start cardiorenal protective agents, if indicated] --> Metabolic[Metabolic decompensation] Start --> A1CTarget[A1C in target or above] Start --> A1CAbove[A1C above target] Metabolic --> SuchAs[Such as: • Ketosis • Unintentional weight loss • Polyuria, polydipsia • Marked hyperglycemia] SuchAs --> Insulin[Insulin] A1CTarget --> HCV[High cardiovascular risk] A1CTarget --> HF[Heart failure] A1CTarget --> CKD[Chronic kidney disease] HCV --> GLP1[GLP1-RA* or SGLT2i*] HF --> SGLT2[SGLT2i*] CKD --> SGLT2_2[SGLT2i* Consider GLP1-RA†] A1CAbove --> AddTherapy[Add glucose-lowering therapy according to clinical priorities. Clinical priorities may include: • Weight loss • Avoidance of hypoglycemia • Desired magnitude of A1C lowering • Cost • Side-effect profile • Possibility of pregnancy • Comorbidities] AddTherapy --> OralAgents[Oral agents, injectable incretins, insulin] Insulin --> A1CAboveTarget[A1C above target or new clinical indication] GLP1 --> A1CAboveTarget SGLT2 --> A1CAboveTarget SGLT2_2 --> A1CAboveTarget OralAgents --> A1CAboveTarget A1CAboveTarget --> A1CAbove </pre> * Choose an agent that has demonstrated evidence of benefit; refer to the text. † Based on the FLOW trial that was not reviewed for this update; refer to the text. GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Rysunek 5. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 [wytyczne CDA 2024] Poziom dowodów naukowych: Poziom 1A – metaanalizy lub przeglądy systematyczne wysokiej jakości randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) albo duże, dobrze zaprojektowane RCT. Poziom 1B – dobrze zaprojektowane RCT, które nie spełniają wszystkich kryteriów jakości 1A. Poziom 2 – badania kliniczne o niższej jakości metodologicznej (np. mniejsze RCT, badania bez zaślepienia). Poziom 3 – badania obserwacyjne, w tym kohortowe i retrospektywne. Poziom 4 – opinie ekspertów, dane z obserwacji klinicznych lub przesłanki biologiczne (mechanistyczne), w sytuacjach braku danych wysokiej jakości. Siła zalecenia: Stopień A (Grade A) – silne zalecenie poparte dowodami najwyższej jakości (najczęściej Poziom 1). Stopień B – umiarkowana siła zalecenia, oparta na dowodach średniej jakości (Poziom 2 lub wyżej). Stopień C – słabsze zalecenie, oparte na dowodach obserwacyjnych (Poziom 3). Stopień D – zalecenie oparte na konsensusie ekspertów, doświadczeniu klinicznym lub danych niskiej jakości (Poziom 4).
ADS 2024 (Australia) [35]	Postępowanie w cukrzycy typu 2 u młodych dorosłych w wieku 18–30 lat <u>Zalecenia dotyczące kontroli glikemii i farmakoterapii u młodych dorosłych z cukrzycą typu 2</u> + Ze względu na wysokie ryzyko powikłań, docelowa wartość HbA1c powinna wynosić $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol), o ile może zostać osiągnięta bez nadmiernego ryzyka hipoglikemii oraz nadmiernego obciążenia pacjenta związanego z leczeniem. + Insulinoterapia może być korzystna już w momencie rozpoznania, szczególnie w przypadku objawowej hiperglikemii, w celu szybkiej poprawy kontroli metabolicznej; u części pacjentów możliwe jest późniejsze jej odstawienie. + Metformina pozostaje lekiem pierwszego wyboru, jednak trwałość uzyskania docelowej kontroli glikemii może być mniejsza niż u osób starszych.

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	+ Dostępne dane dotyczące stosowania nowszych leków (agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT2 oraz inhibitory DPP-4) w tej populacji są ograniczone, jednak rosnące. Ze względu na niskie ryzyko hipoglikemii oraz neutralny lub korzystny wpływ na masę ciała, leki te powinny być rozważane na wczesnym etapie leczenia. U kobiet konieczne jest uwzględnienie skutecznej antykoncepcji z uwagi na ograniczone dane bezpieczeństwa w ciąży. + Korzyści sercowo-nerkowe nie zostały jednoznacznie potwierdzone w tej grupie wiekowej; jednak agoniści GLP-1 lub inhibitory SGLT2 mogą być preferowane u pacjentów z utrzymującą się albuminurią, przewlekłą chorobą nerek lub rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. + Należy zachować ostrożność przy stosowaniu inhibitorów SGLT2 u młodych dorosłych z cukrzycą typu 2, szczególnie u osób z wywiadem kwasicy ketonowej (cukrzyca typu 2 podatna na ketozę). + Ze względu na ryzyko szybkiej progresji choroby i utraty funkcji komórek β, zaleca się regularne monitorowanie HbA1c co 3 miesiące. <u>Algorytm kontroli glikemii w cukrzycy typu 2</u> Na podstawie wytycznych Australian Diabetes Society wszyscy pacjenci z cukrzycą typu 2 powinni otrzymać informacje dotyczące stylu życia: zdrowej diety, aktywności fizycznej i kontroli masy ciała. Przed rozpoczęciem farmakoterapii należy określić indywidualny docelowy poziom HbA1c (zwykle ≤ 53 mmol/mol (7,0%)). <u>Wstępne farmakologiczne leczenie glikemii</u> Monoterapia: + Metformina jest zalecana warunkowo w monoterapii cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie występuje uczulenie lub nietolerancja metforminy. + Jako opcję alternatywną dopuszcza się stosowanie SU (sulfonilomocznika). + Jako mniej popularną, ale dopuszczaną opcję terapeutyczną w monoterapii dopuszcza się insulinę oraz akarbozę, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT2, agonistę receptora GLP-1 (GLP-1RA) lub tiazolidynodion (TZD). Terapia podwójna (wybór leczenia – dodanie leku doustnego lub terapii iniekcyjnej): + Wybór terapii podwójnej powinien być uzależniony od czynników klinicznych (obecność lub wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, ryzyka hipoglikemii, otyłości), profilu działań niepożądanych, przeciwwskazań i kosztów. + Zaleca się dodanie leku SGLT2i (lub GLP-1RA, jeśli lek SGLT2i jest nietolerowany lub przeciwwskazany) do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy cierpią również na choroby układu krążenia, mają wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby nerek. + Warunkowo zaleca się dodanie DPP-4i do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy cierpią na choroby sercowo-naczyniowe, mają wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby nerek i nie mogą przyjmować SGLT2i lub GLP-1RA z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań. + Dopuszcza się stosowanie opcji alternatywnej tj. insulina, sulfonilomocznik + Dopuszcza się stosowanie akarbozy i tiazolidynodionu (TZD) Terapie wielokrotne (wybór leczenia: uwzględnienie dodatkowego leku doustnego lub GLP-1 RA lub insuliny): + Wybór leków powinien być podyktowany względami klinicznymi, jak powyżej. + Ze względu na brak zatwierdzenia przez PBS kombinacji GLP-1RA z SGLT2i należy rozważyć przegląd wszelkich poprzednich leków, które nie obniżyły HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, oraz wziąć pod uwagę korzyści glikemiczne ORAZ nieglikemiczne. <u>Intensyfikacja farmakoterapii (w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii):</u> + W przypadku stosowania metforminy + SU + DPP-4i należy rozważyć dodanie SGLT2i lub zamianę DPP-4i na GLP-1RA lub SGLT2i. + W przypadku dodania terapii inkretynowej należy stosować DPP4i lub GLP-1R (nie oba jednocześnie). + W przypadku stosowania insuliny bazowej należy rozważyć dodanie SGLT2i lub GLP-1RA lub bolusa insuliny podczas posiłków lub zmianę na insulinę wstępnie zmieszaną/współformułowaną. + W przypadku stosowania metforminy + DPP4i + SGLT2i należy rozważyć dodanie SU lub insuliny.



Rysunek 6. Algorytm farmakoterapii w cukrzycy typu 2 [wytyczne Australian Diabetes Society 2024]

Skróty: AACE- American Association of Clinical Endocrinology ADA- American Diabetes Association, ADS - Australian Diabetes Society, CDA – Canadian Diabetes Association, NICE – National Centre of Health Excellence, ESC – European Society of Cardiology, PTD - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. Atherosclerotic Cardiovascular Disease), CDK/PChN – przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease), HF – niewydolność serca (ang. Heart Failure), HFREF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction), HFrEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction), HFmrEF – niewydolność serca z umiarkowanie obniżoną frakcją wyrzutową (ang. Heart Failure With Mildly Reduced Ejection Fraction), DPP-4i – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (ang. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors), GLP-1 RA – agonści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists), SU – pochodne sulfonilomocznika (ang. Sulfonylureas), SGLT2i- inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors), TZD- tiazolidynodiony (ang. Thiazolidinediones), HbA1c - hemoglobina glikowana, eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. Estimated Glomerular Filtration Rate), T2DM - cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus), CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. Cardiovascular Disease), GIP – glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (ang. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide), MASLD – metabolicznie uwarunkowana tłuszczeniowa choroba wątroby (ang. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), MASH – metabolicznie uwarunkowane zapalenie wątroby (ang. Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis), NAFLD – niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby (ang. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association, PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme, TOD – uszkodzenie narządów docelowych (ang. Target Organ Damage)

Aktualne wytyczne krajowe i międzynarodowe wskazują, że leczenie cukrzycy typu 2 powinno mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać nie tylko ryzyko hipoglikemii, ale również choroby współistniejące, ryzyko sercowo-naczyniowe czy czynność nerek. Metformina pozostaje podstawą terapii, szczególnie w populacji ogólnej. U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek

priorytet mają leki o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym lub nefroprotekcyjnym – inhibitory SGLT2 oraz agoniści GLP-1 – nawet niezależnie od wartości HbA1c. Jednocześnie w algorytmach nadal istotne miejsce zajmują także inhibitory DPP-4, pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon oraz insulina.

Poniżej zestawiono podsumowanie aktualnie obowiązujących rekomendacji oraz wytycznych dotyczących dostępnych opcji farmakologicznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w określonych podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na przebieg choroby i występowanie chorób współistniejących bądź czynników ryzyka:

1. POPULACJA OBECNIE REFUNDOWANA (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny) – BARDZO WYSOKIE RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Wytyczne rekomendują przede wszystkim leki o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego, tj. inhibitory **SGLT2i** lub agoniści **GLP-1 RA** – często niezależnie od wartości HbA1c. **Metformina pozostaje elementem terapii skojarzonej**, a wybór konkretnej kombinacji zależy od dominującego celu klinicznego. SGLT2i są preferowane, gdy dominują: niewydolność serca, przewlekła choroba nerek oraz potrzeba redukcji hospitalizacji i progresji choroby nerek, natomiast GLP-1 RA należy zastosować, gdy dominują: miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa oraz potrzeba redukcji masy ciała.

2. POPULACJA REFUNDOWANA (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny) – PACJENCI LECZENI DAPAGLIFLOZYNĄ I METFORMINĄ W ODDZIELNYCH TABLETKACH

W analizowanej populacji wytyczne kliniczne nie odnoszą się szczegółowo do formy podania terapii skojarzonej (jedna tabletkę vs oddzielne tabletki), lecz koncentrują się na doborze substancji czynnych i ich efektach klinicznych. Jednocześnie jednoznacznie wskazują na zasadność stosowania terapii skojarzonej obejmującej metforminę oraz inhibitor SGLT2 (w tym dapagliflozyna) jako standardowego podejścia terapeutycznego. W tym kontekście zastosowanie produktu złożonego (dapagliflozyna + metformina) należy traktować jako zgodne z kierunkiem rekomendacji, stanowiące uproszczenie terapii, bez wpływu na jej mechanizm działania i efektywność kliniczną.

3. POPULACJA NIEREFUNDOWANA (populacja obecnie nieobjęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny) – NIEZALEŻNIE OD POZIOMU RYZYKA CV (BEZ BARDZO WYSOKIEGO RYZYKA CV)

Na etapie nieskuteczności zarówno monoterapii metforminą, jak i terapii skojarzonej metforminy z innymi lekami, wytyczne rekomendują **dalszą intensyfikację leczenia** poprzez dodanie kolejnego leku o odmiennym mechanizmie działania. Preferowane są inhibitory **SGLT2i** lub agoniści **GLP-1 RA**, szczególnie ze względu na korzystny profil metaboliczny i bezpieczeństwo. Alternatywnie stosowane mogą być inhibitory **DPP-4** (niski potencjał hipoglikemii, neutralny wpływ na masę ciała), **pochodne sulfonilomocznika** (wysoka skuteczność, ale większe ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała) lub **pioglitazon** (wybrane populacje, z uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa). Insulinoterapia pozostaje opcją dalszego etapu leczenia lub sytuacji szczególnych.

4. POPULACJA NIEREFUNDOWANA (populacja obecnie nieobjęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny) – PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK (CKD)

U pacjentów z CKD, u których nie uzyskano kontroli glikemii zarówno na monoterapii metforminą, jak i terapii skojarzonej, wytyczne rekomendują **dalszą intensyfikację leczenia** z priorytetem dla leków o działaniu nefroprotekcyjnym. Preferowane są inhibitory **SGLT2i**, natomiast jako uzupełnienie lub alternatywa stosowane mogą być agoniści **GLP-1 RA**. W zależności od funkcji nerek i tolerancji leczenia możliwe jest również zastosowanie inhibitorów **DPP-4** (korzystny profil bezpieczeństwa w CKD), natomiast pochodne sulfonilomocznika i pioglitazon mają ograniczone zastosowanie ze względu na ryzyko działań niepożądanych. Insulinoterapia jest rozważana w dalszych etapach leczenia lub w przypadku nieskuteczności terapii nieinsulinowej.

Podsumowując, analiza aktualnych wytycznych wskazuje na spójne i konsekwentne rekomendowanie inhibitorów SGLT2i jako kluczowego elementu farmakoterapii cukrzycy typu 2, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. **Pomimo, że wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do konkretnej kombinacji metformina + dapagliflozyna,**

to w większości przypadków jednoznacznie wspierają stosowanie inhibitorów SGLT2i (w tym dapagliflozyny) w skojarzeniu z metforminą – zarówno na wczesnym etapie leczenia, jak i w ramach intensyfikacji terapii.

3. Interwencja – Diaflix Combo

3.1 Charakterystyka interwencji

Analizowaną interwencją jest produkt leczniczy Diaflix Combo® (dapagliflozyna + metformina) stosowany w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 2 u jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego:

- + u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- + w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi;
- + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Diaflix Combo. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie ChPL Diaflix Combo [36].

Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina)

Nazwa produktu leczniczego, postać, opakowanie	Diaflix Combo® 5 mg + 850 mg, 56 tabletek powlekanych, nr GTiN: 5909991560911 Diaflix Combo® 5 mg + 1000 mg, 56 tabletek powlekanych, nr GTiN: 5909991560980
Podmiot odpowiedzialny	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelpińska 19; 83-200 Starogard Gdański
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: A10BD15 Metformina i dapagliflozyna Kombinacje doustnych leków obniżających poziom glukozy we krwi
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Diaflix Combo łączy w sobie dwie substancje lecznicze o działaniu przeciwhiperlikemicznym (przeciwcukrzycowym) o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, co ma na celu poprawienie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: dapagliflozynę, która jest inhibitorem SGLT2 oraz metforminy chlorowodorek, który należy do leków z klasy biguanidów. Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalikula dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest >1 400 razy bardziej

	selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach. Metformina jest lekiem z klasy biguanidów o działaniu przeciwhiperglikemicznym i zmniejsza zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Lek ten nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii. Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy: + poprzez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; + poprzez umiarkowane zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy w mięśniach; + poprzez opóźnianie wchłaniania glukozy w jelitach. Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez oddziaływanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydajność określonych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 oraz GLUT-4).
Substancja czynna	Dapagliflozyna (Dapagliflozinum) + Metformina (Metforminum)
Substancja pomocnicza	Rdzeń: celuloza mikrokryształiczna (PH 101), mannitol, Kopowidon K28, Krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian Otoczka: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E 172), Żelaza tlenek czerwony (E172)
Wskazania do stosowania	Diaflox Combo® wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego: + u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; + w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi; + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek

3.1.1 Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej [GFR] ≥ 90 ml/min)

Zalecane dawkowanie, to jedna tabletka dwa razy na dobę. Każda tabletka zawiera określoną dawkę dapagliflozyny oraz metforminy.

U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w monoterapii lub metforminy w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy

Pacjenci, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, powinni otrzymywać całkowitą dobową dawkę produktu leczniczego Diaflox Combo równoważną całkowitej dawce dobowej dapagliflozyny wynoszącej 10 mg oraz całkowitej dobowej już przyjmowanej dawce metforminy albo najbardziej zbliżonej do niej dawce, która jest odpowiednia ze względów terapeutycznych. W przypadku stosowania produktu leczniczego Diaflox Combo w skojarzeniu z insuliną lub lekami wzmagającymi wydzielanie insuliny takimi jak pochodne sulfonilomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

U pacjentów przechodzących z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny i metforminy

Pacjenci przechodzący z leczenia osobno przyjmowanymi tabletkami dapagliflozyny (całkowita dawka dobową 10 mg) oraz metforminy na leczenie produktem leczniczym Diaflox Combo powinni przyjmować takie same dawki dobowe dapagliflozyny oraz metforminy jak przyjmowane dotychczas lub najbardziej zbliżoną do dotychczasowej dawkę metforminy, która jest odpowiednia terapeutycznie.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy

Maksymalną dawkę dobową metforminy należy podać w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Przed rozważeniem włączenia metforminy u pacjentów z GFR <60 ml/min należy sprawdzić, czy u pacjenta nie występują czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej.

Jeśli nie jest dostępna odpowiednia moc produktu leczniczego Diaflix Combo, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

GFR (ml/min)	Metformina	Dapagliflozyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w związku z pogarszającą się czynnością nerek.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg. maksymalnej.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa wynosi co najwyżej połowę dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg. Skuteczność obniżania stężenia glukozy jest zmniejszona.
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min. Skuteczność obniżania stężenia glukozy jest znikoma.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Tego produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Ze względu na to, że metformina jest eliminowana częściowo przez nerki oraz ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku występuje większe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek, produkt leczniczy powinien być stosowany ostrożnie u tych pacjentów. Monitorowanie czynności nerek jest konieczne w celu łatwiejszego zapobiegania związanej ze stosowaniem metforminy kwasicy mleczanowej, szczególnie u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Diaflix Combo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

3.1.2 Sposób podawania

Diaflix Combo należy podawać dwa razy na dobę, z posiłkami w celu zmniejszenia niepożądanych reakcji ze strony przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem metforminy.

3.1.3 Przeciwwskazania

Zgodnie z charakterystyką Produktu Leczniczego Diaflix Combo, przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej; cukrzycowy stan przedśpiączkowy; ciężkie zaburzenia czynności nerek (GFR <30 ml/min); ostre

stany, które mogą spowodować zaburzenia czynności nerek (odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs); ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować niedotlenienie tkanek (niewydolność serca/oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs); zaburzenia czynności wątroby; ostre zatrucie alkoholowe/choroba alkoholowa.

3.1.4 Przedawkowanie

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

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

Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych zagrożeń lub czynników ryzyka może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest medycznym stanem zagrożenia i musi być leczona w szpitalu.

3.1.5 Działania niepożądane

W analizie wyników 5 kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą, rezultaty dotyczące bezpieczeństwa były podobne do uzyskanych we wstępnej analizie zbiorczej 13 kontrolowanych placebo badań klinicznych dapagliflozyny. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących dapagliflozynę z metforminą w porównaniu z działaniami zgłaszanymi w odniesieniu do każdej z tych substancji osobno. W analizie zbiorczej dotyczącej osobnego stosowania dapagliflozyny w leczeniu skojarzonym z metforminą 623 pacjentów było leczonych dapagliflozyną 10 mg z metforminą a 523 pacjentów przyjmowało placebo z metforminą.

W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną.

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$),

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

Tabela 10. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu Diaflix Combo

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{a,b,c} zakażenia układu moczowego ^{a,b,d}	zakażenia grzybicze ^{**}	-	martwice zapalenie powięzi kroczu (zgorzel Fourniera) ^{b,k}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU (pochodną sulfonilomocznika) lub insuliną) ^b	-	niedobór płynów ^{b,e} wzmoczone pragnienie ^{**}	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b,k,l}	kwasica mleczanowa niedobór witaminy B12 ^{h,s}
Zaburzenia układu nerwowego	-	zaburzenia smaku [§] zawroty głowy	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	objawy żołądkowo-jelitowe ^{i,s}	-	zaparcia ^{**} suchość w ustach ^{**}	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	-	-	zaburzenia czynności wątroby [§] zapalenie wątroby [§]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka ^m	-	-	pokrzywka [§] rumień [§] świąd [§]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból pleców [*]	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	bolesność lub utrudnienie oddawania moczu (dyzuria) wielomocz ^{*,f}	częste oddawanie moczu w nocy ^{**}	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	świąd sromu i pochwy ^{**} świąd narządów płciowych ^{**}	-	-
Badania diagnostyczne	-	zwiększony hematokryt ^g obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b dyslipidemia ^j	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{**} zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^{**} zmniejszenie masy ciała ^{**}	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
^a Tabela przedstawia działania niepożądane stwierdzone na podstawie danych z okresu do 24 tygodni (badań krótkoterminowych) niezależnie od stosowania lub nie stosowania leczenia doraźnego z powodu hiperglikemii, z wyjątkiem działań oznaczonych symbolem ⁵ w przypadku których działanie niepożądane i częstość jego występowania są oparte na informacjach z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) metforminy dostępnej w Unii Europejskiej. ^b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji. ^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądździ prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych obejmują np. wcześniej zdefiniowane określenia: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądździ prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, drożdżakowe zapalenie żołądździ prącia, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu. ^d Infekcja dróg moczowych obejmuje preferowane określenia, wyszczególnione według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego. ^e Niedobór płynów obejmuje np. wcześniej zdefiniowane określenia: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie tętnicze. ^f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu. ^g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wyniosły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej. ^h Długoterminowe leczenie metforminą było związane ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, które może bardzo rzadko skutkować klinicznie istotnym niedoborem witaminy B12 (np. niedokrwistością megaloblastyczną). ⁱ Objawy żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha oraz utrata łaknienia występują najczęściej podczas rozpoczynania leczenia i ustępują samoistnie w większości przypadków. ^j Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wyniosły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%. ^k Patrz punkt 4.4 w Charakterystyce Produktu Leczniczego Diaflif Combo ^l Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym. ^m Działanie niepożądane zostało zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu dapagliflozyny. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%). * Zgłaszano u ≥2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥1% częściej i co najmniej 3 uczestników więcej niż w grupie placebo. ** Zgłaszano przez badaczy jako możliwie mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥0,2% uczestników oraz u ≥0,1% częściej oraz u o co najmniej 3 uczestników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, w porównaniu z placebo.					

3.2 Status rejestracyjny technologii

W Tabeli 11 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tabela 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Polska	
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Rodzaj procedury rejestracji leku: procedura narodowa Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Diaflif Combo (wcześniej RASKAL*): 13.12.2024 r.* Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: + Diaflif Combo (wcześniej RASKAL*), 5 mg +850 mg: Pozwolenie nr 28765, + Diaflif Combo (wcześniej RASKAL*), 5 mg + 1000 mg: Pozwolenie nr 28766.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Produkt leczniczy Diaflif Combo jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego.</u>

	+ u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; + w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi; + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.
Status leku sierocego	Nie

*decyzja o zmianie nazwy produktu leczniczego z RASKAL na Diaflix Combo z dnia 22.09.2025 r. [37, 38]

3.3 Status refundacyjny w Polsce

Wnioskowany produkt leczniczy Diaflix Combo (dapagliflozyna + metformina) nie jest aktualnie objęty finansowaniem ze środków publicznych w żadnym wskazaniu.

W obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce refundacją objęte są produkty lecznicze zawierające osobno substancje dapagliflozyna i metformina.

3.4 Rekomendacje refundacyjne dla leku Diaflix

3.4.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Produkt leczniczy Diaflix Combo, będący produktem złożonym (dapagliflozyna + metformina) nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Nie oceniano również innych preparatów złożonych zawierających dapagliflozynę w połączeniu z metforminą. Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące produktów leczniczych zawierających jedną z substancji czynnych – dapagliflozynę w leczeniu cukrzycy typu 2.

W odniesieniu do produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), AOTMiT wydała dotychczas 6 rekomendacji w zakresie wskazań obejmujących leczenie cukrzycy typu 2, w tym cztery pozytywne warunkowo oraz dwie negatywne. Należy jednak podkreślić, że w rekomendacjach pozytywnych warunkowo, wskazane w dokumentach warunki objęcia refundacją – z uwagi na tajemnicę przedsiębiorstwa – zostały wyłączone z jawności w wersjach udostępnionych publicznie lub wskazano, że dotyczą pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku oceny preparatu Diaflix (dapagliflozyna) AOTMiT wydała 1 rekomendację pozytywną warunkowo, w której wskazano na warunek obniżenia ceny wnioskowanego leku do poziomu zapewniającego neutralność budżetową płatnika publicznego.

Tabela 12. Rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2

Nr i data wydania	Treść rekomendacji Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. [39]	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna) (...) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metformina wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii <u>Uzasadnienie:</u> Lek Forxiga uzyskał dopuszczenie do obrotu w listopadzie ubiegłego roku, jednak jego obecność na rynku jest nadal ograniczona. Do analizy włączono tylko jedno wiarygodne badanie typu <i>non-inferiority</i>, które wykazało statystycznie istotne korzyści terapii dapagliflozyną z metforminą względem terapii z pochodną sulfonylomocznika i metforminą. Terapia dapagliflozyną jest jednak znacząco droższa niż obecnie stosowana alternatywa, a ze względu na krótki czas dostępności leku, jego profil bezpieczeństwa pozostaje nie w pełni poznany. Dodatkowo w badaniach postmarketingowych monitorowany jest potencjalny

Nr i data wydania	Treść rekomendacji Prezesa AOTMiT
	wzrost ryzyka niektórych nowotworów (piersi, pęcherza moczowego, prostaty). Produkt leczniczy Forxiga nie jest finansowany ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.
Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. [40]	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna) (...) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: + w trójkowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z określonym poziomem HbA1c$\geq$8% oraz z BMI$\geq$30 kg/m²; + w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c$\geq$8% oraz z BMI$\geq$30kg/m² <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje na brak wykazanej skuteczności leku Forxiga (dapagliflozyna) w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj.: śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczoną skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych(tj.: poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masy ciała pacjentów), co nie uzasadnia prognozowanego obciążenia budżetu publicznego. Ponadto, jedyne dostępne badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo i efektywność kliniczną stosowania dapagliflozyny w terapii trójkowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zostało dotąd opublikowane w recenzowanym czasopiśmie w pełnej wersji, co ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności. Dodatkowo, przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej i redukcji poziomu glukozy na czczo. Skuteczność wnioskowanej technologii dotyczyła wyłącznie drugorzędowych punktów końcowych, a jej efektywność kliniczna i kosztowa zależy głównie od wpływu leku na masę ciała. Model wnioskodawcy charakteryzuje się wysoką wrażliwością na ten parametr, co – zgodnie z zastrzeżeniami NICE – budzi istotne wątpliwości co do opłacalności terapii w perspektywie wspólnej.
Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. [41]	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq$8% pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz aktualne wytyczne, uznaje finansowanie ocenianej technologii za zasadne. Dapagliflozyna, stosowana w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z HbA1c $\geq$ 8% po nieskuteczności wcześniejszego leczenia, wykazała w analizach klinicznych istotne korzyści w zakresie redukcji masy ciała, ciśnienia skurczowego oraz ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonów sercowo-naczyniowych. Profil bezpieczeństwa nie różnił się istotnie względem placebo. Należy jednak uwzględnić ograniczenia analizy klinicznej – brak bezpośrednich badań porównawczych z insuliną oraz niepewność wynikającą z różnic w czasie obserwacji w analizie pośredniej. Pomimo że analiza kosztów wykazuje wyższe wydatki w wariantcie bez RSS, a wpływ na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie płatnika publicznego, szacunki te obciążone są niepewnością dotyczącą wielkości populacji docelowej. Z tego względu rekomenduje się doprecyzowanie warunków instrumentu dzielenia ryzyka.
Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 [42]	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem (...) <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, na podstawie dostępnych badań naukowych, wyników analiz farmakoekonomicznych oraz wytycznych krajowych i zagranicznych uznaje finansowanie niniejszej technologii za zasadne. Wyniki analizy klinicznej wykazują możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Estymacja ICUR wykazała, iż wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza w odniesieniu do placebo oraz kosztowo-użyteczna (ICUR poniżej progu opłacalności). Dodatkowe obciążenia płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ograniczenia związane

Nr i data wydania	Treść rekomendacji Prezesa AOTMiT
	z danymi praktyki klinicznej oraz estymacji pacjentów stanowią przyczynę rekomendacji warunkowej.
Rekomendacja 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 [43]	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 1) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 2) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością (...) w refundacji aptecznej pod warunkiem (...) <u>Uzasadnienie:</u> Od 1 listopada 2023 roku lek Forxiga nie jest refundowany we wszystkich dotychczas obowiązujących wskazaniach (cukrzyca, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek). Wskazanie objęte refundacją do końca października 2023 roku obejmowało pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi oraz z HbA1c $\geq 7,5\%$. Ocena dotyczy rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych dapagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego przy poziomie HbA1c $\geq 7\%$. Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie w schematach wielolekowych zawierających agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT2, metforminę, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, agonisty PPAR-γ bądź insuliny. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z placebo (PLC) w badaniu randomizowanym III fazy DECLERE-TIMI 58. Wszyscy pacjenci byli również leczeni terapią standardową. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie głównego punktu końcowego - zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru). Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, stosowanie dapagliflozyny (DAPA) jest bardziej skuteczne w zakresie m.in. zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, redukcji poziomu HbA1c czy zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego „nerkowego” punktu końcowego. Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających porównanie ocenianej technologii z terapiami wchodzącymi w skład terapii standardowej. Struktura komparatora zbiorczego uniemożliwia ocenę czy zastosowane schematy oraz ich dawkowanie stanowiły optymalną refundowaną terapię. Dlatego też wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką. Na niepewność wnioskowania wpływa także fakt iż w DECLERE-TIMI 58 włączona populacja była szersza (pacjenci z $6,5\% \leq \text{HbA1c} < 12\%$) niż we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci z $\text{HbA1c} \geq 7\%$).
Rekomendacja nr 7/2025 z dnia 22 stycznia 2025 r. [44]	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością 30% w refundacji aptecznej, po spełnieniu dodatkowego warunku objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegającego na zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym. <u>Uzasadnienie:</u> Ocena dotyczy rozszerzenia refundacji dapagliflozyny na pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, bez wymogu $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$. W badaniu DECLERE-TIMI 58 nie wykazano istotnych różnic względem placebo w zakresie redukcji MACE, jednak dapagliflozyna okazała się skuteczniejsza w ograniczaniu ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonów sercowo-naczyniowych oraz w poprawie kontroli glikemii i punktów końcowych nerkowych. Ograniczeniem analizy jest brak porównań bezpośrednich z innymi terapiami stosowanymi w standardowym leczeniu oraz przyjęcie komparatora zbiorczego, co utrudnia interpretację wyników. Mimo wyższych kosztów terapii z dapagliflozyną, analiza ekonomiczna wykazała korzystne wartości ICUR, mieszczące się poniżej progu opłacalności, niezależnie od wariantu RSS i przyjętej perspektywy.

Nr i data wydania	Treść rekomendacji Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 17/2026 z dnia 5 lutego 2026 [45]	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Diaflix (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 – u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2, pod warunkiem obniżenia ceny wnioskowanego leku do poziomu zapewniającego neutralność budżetową płatnika publicznego tj. aby oszczędności wynikające z wprowadzenia leku generycznego we wskazaniach już refundowanych równoważyły dodatkowe koszty związane z refundacją leku w nowych, rozszerzonych grupach pacjentów. <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano istotne korzyści kliniczne, w tym poprawę kontroli glikemii i redukcji masy ciała, korzystny profil bezpieczeństwa, zgodność z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz opłacalność kosztową terapii. Jednocześnie podkreślono konieczność obniżenia ceny leku do poziomu zapewniającego neutralność budżetową płatnika publicznego.

3.4.2 Rekomendacje organizacji zagranicznych

Ze względu na narodową procedurę rejestracyjną i brak rejestracji w EMA, produkt leczniczy Diaflix Combo nie posiada rekomendacji organizacji zagranicznych.

Zidentyfikowano dwa produkty lecznicze, Xigduo oraz Ebymect, zawierające dapagliflozynę 5 mg w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy w dawce 850 mg lub 1000 mg. Produkty te wykazują tożsamy skład jakościowy i ilościowy z produktem wnioskowanym Diaflix Combo oraz są dopuszczone do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w procedurze centralnej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono przegląd dostępnych rekomendacji refundacyjnych dla produktów leczniczych Xigduo oraz Ebymect we wskazaniu stanowiącym przedmiot wniosku. W tym celu przeprowadzono w dniu 13.04.2026 r. systematyczne wyszukiwanie informacji na stronach internetowych instytucji odpowiedzialnych za ocenę technologii medycznych (*Health Technology Assessment*, HTA) oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- + Wielka Brytania - <https://www.nice.org.uk/>
- + Szkocja - <https://scottishmedicines.org.uk/>
- + Walia - <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/>
- + Irlandia - <https://www.ncpe.ie/>
- + Francja - <https://www.has-sante.fr/>
- + Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- + Niemcy - <https://www.iqwig.de/> i <https://www.g-ba.de/>
- + Australia - <https://www.health.gov.au> i <https://www.pbs.gov.au/>
- + Nowa Zelandia: PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency): <https://www.pharmac.govt.nz/>
- + Kanada - <https://www.cda-amc.ca/>
- + Szwecja - SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering): <https://www.sbu.se/en/>
- + Norwegia - FHI (Folkehelseinstituttet): <https://www.fhi.no/en>

W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: Xigduo, Ebymect.

W wyniku przeglądu odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xigduo we wskazaniu cukrzyca typu 2, w tym:

- + 1 rekomendacja pozytywna (HAS 2020),
- + 6 rekomendacji pozytywnych warunkowo (SMC 2014, IQWiG/G-BA 2019, PBAC 2024, CDA-AMC 2016/2024, NICE 2013, NICE 2016),
- + 1 rekomendacja negatywna (PTAC/PHARMAC 2016).

Najwięcej zidentyfikowanych stanowisk stanowiły rekomendacje pozytywne z ograniczeniami stosowania. Ograniczenia dotyczyły najczęściej ściśle określonych populacji chorych, w szczególności pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii mimo leczenia metforminą lub terapii skojarzonej (SMC 2014, HAS 2020, CDA-AMC 2016/2024), chorych, u których pochodne sulfonilomocznika był przeciwwskazany lub nietolerowany albo wiązał się z ryzykiem hipoglikemii (NICE 2013, CDA-AMC 2016/2024), a także pacjentów kwalifikowanych do określonych schematów leczenia, np. terapii trójkowej wyłącznie z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (NICE 2016). W części ocen ograniczenia odnosiły się również do chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (PBAC 2024, IQWiG/G-BA 2019). Warto podkreślić, że stanowisko HAS 2020 miało charakter rekomendacji pozytywnej, przy czym – podobnie jak w przypadku innych Agencji HTA – wskazywano na konieczność uprzedniej optymalizacji leczenia metforminą oraz zasadność stosowania preparatu złożonego przede wszystkim jako zamiennika dla składników stosowanych wcześniej w postaci oddzielnych produktów (HAS 2020, CDA-AMC 2016/2024). Odnaleziono również jedną rekomendację negatywną PTAC/PHARMAC 2016, którą uzasadniono głównie brakiem finansowania poszczególnych składników, wyższym kosztem preparatu złożonego względem składników stosowanych osobno oraz podejściem systemowym do finansowania produktów złożonych.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu złożonego Xigduo (*dapagliflozyna + metformina*)

Organizacja	Decyzja i uzasadnienie
NICE 2013 (TA288) [46] Wielka Brytania	Decyzja pozytywna, z ograniczeniem stosowania Brak rekomendacji dla określonego produktu, rekomendacja dotyczy stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą. Dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą zalecana jest jako jedna z opcji leczenia cukrzycy typu 2 wyłącznie w przypadku, gdy: + zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane lub lek ten nie jest tolerowany, lub + u pacjenta występuje istotne ryzyko hipoglikemii albo jej następstw.
NICE 2016 (TA418) [47] Wielka Brytania	Decyzja pozytywna, z ograniczeniem stosowania Rekomendacja NICE z 2013 r. (TA288) została częściowo zaktualizowana i zastąpiona przez rekomendację NICE z 2016 r. (TA418), dotyczącą stosowania dapagliflozyny w terapii trójkowej cukrzycy typu 2, zgodnie z którą: + dapagliflozyna w terapii trójkowej jest rekomendowana wyłącznie w połączeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika.
SMC 2014 (983/14) [48] Szkocja	Decyzja pozytywna, z ograniczeniem stosowania Produkt Xigduo jest zalecany jako opcja leczenia cukrzycy typu 2 wyłącznie w określonych populacjach dorosłych pacjentów, u których skojarzenie dapagliflozyny z metforminą stanowi właściwy wybór terapeutyczny gdy: + metformina w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, a pochodne sulfonilomocznika są niewłaściwe; + metformina stosowana z insuliną nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii; + metformina stosowana z pochodnymi sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Dodatkowe wskazano biorównoważność połączenia dapagliflozyny z metforminą względem podawania obu substancji czynnych w oddzielnych tabletkach.
AWMSG 2013 [49] Walia	Brak rekomendacji Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE (TA288).
HAS 2020 [50] Francja	Decyzja pozytywna Produkt Xigduo jest zalecany w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 w określonych populacjach: + u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; + u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych podczas stosowania maksymalnej dawki metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika albo insuliną; + u pacjentów otrzymujących już dapagliflozynę i metforminę jako osobne preparaty.
IQWiG 2019 [51] oraz G-BA 2019 [52] Niemcy	Decyzja pozytywna, z ograniczeniem stosowania Dokument oceniał stosowanie dapagliflozyny/metforminy w trzech populacjach: + pacjenci leczeni metforminą: - o bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – brak dodatkowej korzyści,

Organizacja	Decyzja i uzasadnienie
	○ z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – niewielka dodatkowa korzyść. + pacjenci leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, w tym metforminą: ○ bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – brak wykazanej dodatkowej korzyści, ○ z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – niewielka dodatkowa korzyść. + pacjenci leczeni insuliną i metforminą: ○ bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – brak dodatkowej korzyści, ○ z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – niewielka dodatkowa korzyść.
PBAC 2024 [53] Australia	Decyzja pozytywna, z ograniczeniami stosowania PBAC zarekomendował objęcie inhibitorów SGLT2 refundacją w ramach PBS w leczeniu T2DM, w skojarzeniu z metforminą (o ile nie jest przeciwwskazana / nietolerowana) (dotyczy również preparatu Xigduo), u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz spełniających poniższe kryteria: + z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) lub + z wysokim ryzykiem zdarzenia sercowo-naczyniowego lub + identyfikujących się jako Aborygeni australijscy lub mieszkańcy wysp w Cieśninie Torresa.
PTAC/PHARMAC 2016 [54] Nowa Zelandia	Decyzja negatywna Negatywna rekomendacja PTAC dotycząca finansowania dapagliflozyny/metforminy o przedłużonym uwalnianiu (Xigduo XR) w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) wynikała z braku finansowania poszczególnych składników tego produktu w Nowej Zelandii, wyższego kosztu preparatu złożonego w porównaniu ze stosowaniem składników osobno oraz stanowiska PTAC, zgodnie z którym produkty złożone nie powinny być zasadniczo rozpatrywane do finansowania, jeśli każdy z ich składników nie jest jednocześnie zarejestrowany i finansowany w Nowej Zelandii.
CDA-AMC 2016 [55] wraz z aktualizacją CDA-AMC 2024 [56] Kanada	Decyzja pozytywna, z ograniczeniami stosowania Dapagliflozyna/metformina (Xigduo) są rekomendowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 + u pacjentów już ustabilizowanych na terapii metforminą i dapagliflozyną, w celu zastąpienia osobno stosowanych składników dapagliflozyny i metforminy, jeżeli: ○ nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy, pochodne sulfonilomocznika są przeciwwskazane lub nietolerowane, a insulina nie stanowi odpowiedniej opcji terapeutycznej, lub ○ nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i insuliny.

Skróty: NICE – National Centre of Health Excellence, SMC – Scottish Medicine Consortium, AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, HAS – Haute Autorité de Santé, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, G-BA- Gemeinsamer Bundesausschuss, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PTAC/PHARMAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee/Pharmaceutical Management Agency, PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme, CDA-AMC – Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada

4. Dobór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi HTA [57] komparator stanowić powinna przede wszystkim technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem, uwzględniając przede wszystkim interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym. Dotyczy to wnioskowanych populacji:

Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2):

- + 1. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
- + 2. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2):

- + 3. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- + 4. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², niezależnie od albuminurii lub białkomocz.

W celu identyfikacji potencjalnych technologii opcjonalnych dla ocenianej interwencji przeprowadzono przegląd dostępnych technologii medycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wszystkich analizowanych grup leków i produktów leczniczych, z uwzględnieniem ich mechanizmu działania, wskazań rejestracyjnych, miejsca w aktualnych rekomendacjach i wytycznych klinicznych oraz statusu refundacyjnego w Polsce zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [58]. Zestawienie to stanowi podstawę do dalszej oceny zasadności wyboru poszczególnych technologii jako komparatorów dla ocenianej interwencji.

Tabela 14. Zestawienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator

Technologia opcjonalna	Parametr	Opis
Dapagliflozyna (DAPA) ChPL Forxiga [59]	Mechanizm działania wg ChPL	Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest >1 400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.
	Wskazania wg ChPL	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne + w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. + w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <u>Niewydolność serca</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. <u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie u osób z: + wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym + zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową + niewydolnością serca + niewydolnością nerek Zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym: + przy braku powodzenia w osiągnięciu pożądanej klinicznie glikemii w terapii skojarzonej: w przypadku nieskuteczności dotychczasowego leczenia zaleca się intensyfikację terapii poprzez dodanie leku o odmiennym mechanizmie działania, w tym inhibitora SGLT2i. + w monoterapii w przypadku nietolerancji metforminy.

	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	1) Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - o wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, - o dyslipidemia, - o nadciśnienie tętnicze, - o palenie tytoniu, - o otyłość. 2) Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF $> 40\%$). 3) Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Kanagliflozyna (CANA) ChPL Invokana [60]	Mechanizm działania wg ChPL [60]	Transporter SGLT2, wyrażony w kanalikach nerkowych, w głównej mierze warunkuje wchłanianie zwrotne przesączonej glukozy ze światła kanalików. U pacjentów z cukrzycą występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy w nerkach, co może wpływać na utrzymujące się podwyższone stężenia glukozy. Kanagliflozyna jest doustnym czynnikiem inhibitorem SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przesączonej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RTG) i w ten sposób zwiększa UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie UGE przez hamowanie SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2. Działanie kanagliflozyny zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem. Kanagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do dystalnych kanalików nerkowych poprzez hamowanie zależnego od SGLT2 zwrotnego wchłaniania glukozy i sodu, a tym samym zwiększając cewkowokłębuszkowe sprzężenie zwrotne, co jest powiązane ze zmniejszeniem ciśnienia wewnątrzkłębuszkowego i zmniejszeniem hiperfiltracji w przedklinicznych modelach cukrzycy i badaniach klinicznych.
	Wskazania wg ChPL [60]	Produkt leczniczy Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne: + w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań. + w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie u osób z: + wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym + zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową + niewydolnością serca + niewydolnością nerek Zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym:

		+ przy braku powodzenia w osiągnięciu pożądanej klinicznie glikemii w terapii skojarzonej : w przypadku nieskuteczności dotychczasowego leczenia zaleca się intensyfikację terapii poprzez dodanie leku o odmiennym mechanizmie działania, w tym inhibitora SGLT2i. + w monoterapii w przypadku nietolerancji metforminy.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych <u>co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi</u>, z HbA1c $\geq 7,5\%$ 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - o wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - o dyslipidemia, - o nadciśnienie tętnicze, - o palenie tytoniu, - o otyłość.
Empagliflozyna (EMPA) ChPL Jardiance [61]	Mechanizm działania wg ChPL [61]	Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji. Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. Homeostasis Model Assessment- β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi. Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalikula dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.
	Wskazania wg ChPL [61]	+ Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną: - o w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, - o w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy

		+ Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca; + Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie u osób z: + wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym + zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową + niewydolnością serca + niewydolnością nerek Zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym: + przy braku powodzenia w osiągnięciu pożądanej klinicznie glikemii w terapii skojarzonej : w przypadku nieskuteczności dotychczasowego leczenia zaleca się intensyfikację terapii poprzez dodanie leku o odmiennym mechanizmie działania, w tym inhibitora SGLT2i. + w monoterapii w przypadku nietolerancji metforminy.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	1) Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; 2) Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF $> 40\%$); 3) Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: – eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub – eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.
Semaglutyd (GLP-1 RA) ChPL Ozempic [62]	Mechanizm działania wg ChPL [62]	Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy, czynności układu sercowo-naczyniowego oraz czynności nerek. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu. Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe. Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. Mechanizm działania semaglutylu jest prawdopodobnie wieloczynnikowy. Pośrednie efekty są wykazane poprzez korzystny wpływ semaglutylu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie stanu zapalnego obserwowane w badaniach klinicznych, jednak prawdopodobne jest również działanie bezpośrednie. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.
	Wskazania wg ChPL [62]	Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany 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, + w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie u osób z: + wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym + zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową + potrzebą redukcji masy ciała lub współistniejącą otyłością Zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym: + przy braku powodzenia w osiągnięciu pożądanej klinicznie glikemii w terapii skojarzonej: w przypadku nieskuteczności dotychczasowego leczenia zaleca się intensyfikację terapii poprzez dodanie leku o odmiennym mechanizmie działania, w tym agonisty receptora GLP-1 RA. + w monoterapii w przypadku nietolerancji metforminy.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych <u>co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi</u>, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 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 poniżej: - o wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - o dyslipidemia, - o nadciśnienie tętnicze, - o palenie tytoniu.
Gliptyny (DPP-4i) ChPL Ansifora [63]	Mechanizm działania wg ChPL [63]	Sytagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennej uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyt glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów. Sytagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sytagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A1c (HbA1c) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sytagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy

		jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sytagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.
	Wskazania wg ChPL [63]	Produkt leczniczy Ansifora jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii: + w monoterapii: - o u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. + w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z: - o metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; - o pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; - o agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARγ) (tj. tiazolidinedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARγ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. + w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z: - o pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; - o agonistą receptora PPARγ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii. Produkt leczniczy Ansifora jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie DPP-4i: + jako opcja alternatywna w monoterapii w przypadku nietolerancji metforminy. + jako element terapii skojarzonej u pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia, szczególnie w sytuacji, gdy preferowane opcje terapeutyczne (inhibitory SGLT2 lub agoniści receptora GLP-1) są przeciwwskazane lub nietolerowane.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
Pioglitazon (TZD) ChPL Pioglitazone Accord [64]	Mechanizm działania wg ChPL [64]	Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksysomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwyty glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.
	Wskazania wg ChPL [64]	Pioglitazon wskazany jest jako lek drugiego lub trzeciego rzutu leczenia cukrzycy typu 2 w monoterapii u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej, i u których nie można stosować metforminy, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.

	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie pioglitazonu (TZD) : + jako jedną z opcji terapeutycznych w monoterapii u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy. + jako element terapii skojarzonej u pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia po nieskuteczności dotychczasowej terapii (w tym inhibitory SGLT2 lub agoniści receptora GLP-1), z uwzględnieniem indywidualnego profilu klinicznego. + jako opcję terapeutyczną u wybranych pacjentów z przebyłym udarem mózgu lub przemijającym niedokrwieniem mózgu (TIA), zgodnie z wytycznymi, przy jednoczesnym uwzględnieniu ograniczeń bezpieczeństwa.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	Brak refundacji
Pochodne sulfonilomocznika (SU) ChPL Symglic [65]	Mechanizm działania wg ChPL [65]	Działanie glimepirydu polega przede wszystkim na stymulowaniu wydzielania insuliny z komórek beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika, mechanizm działania związany jest ze zwiększeniem wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd wykazuje prawdopodobnie wyraźne działanie pozatrzustkowe, co także jest sugerowane w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika.
	Wskazania wg ChPL [65]	Symglic stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy same ograniczenia dietetyczne, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie pochodnych sulfonilomocznika: + jako jedną z opcji terapeutycznych w monoterapii u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy. + jako element terapii skojarzonej u pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia po nieskuteczności dotychczasowej terapii (w tym inhibitory SGLT2 lub agoniści receptora GLP-1), należy jednak uwzględnić zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała związane ze stosowaniem tej grupy leków.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	Cukrzyca
Metformina (MET) ChPL Formetic [66]	Mechanizm działania wg ChPL [66]	Metformina jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidu, zmniejszającym stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie wywołuje hipoglikemii. Metformina działa prawdopodobnie na drodze trzech mechanizmów: + zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; + w mięśniach poprzez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, wzmacnia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie; + opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach. Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność do transportu przez błonę wszystkich typów transporterów glukozy (GLUTs)
	Wskazania wg ChPL [66]	Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.

		○ U dorosłych metforminy chlorowodorek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. ○ U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży metforminy chlorowodorek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną. Stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. IFG - Impaired Fasting Glycaemia) i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. IGT - Impaired Glucose Tolerance), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii. Zespół policystycznych jajników (ang. <i>Polycystic Ovary Syndrome</i> - PCOS)
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie metforminy jako: + jednego z leków pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2, o ile nie występują przeciwwskazania lub nietolerancja, szczególnie u pacjentów bez istotnych chorób współistniejących. + elementu terapii skojarzonej u pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia, w tym również u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których stosuje się leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (np. SGLT2i lub GLP-1 RA), o ile metformina jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	1) Cukrzyca; 2) Zespół policystycznych jajników; 3) Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi <i>Off-label:</i> • zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy.
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) ChPL Kerendia (finerenon) [67]	Mechanizm działania wg ChPL [67]	Finerenon jest niesteroidowym, selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor, MR), który jest aktywowany przez aldosteron i kortyzol oraz reguluje transkrypcję genów. Wiązanie finerenonu z MR prowadzi do powstania specyficznego kompleksu receptor-ligand, który blokuje rekrutowanie koaktywatorów transkrypcyjnych biorących udział w ekspresji mediatorów prozapalnych i prołóknieniowych.
	Wskazania wg ChPL [67]	Produkt leczniczy Kerendia jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek (z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	W przypadku braku skuteczności stosowania ACEi lub ARB oraz flozyn, przy utrzymującej się albuminurii, zaleca się włączenie do leczenia antagonistów receptora mineralokortykoidowych (MRA).
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	Przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną.
Insulina ChPL Gensulin M30 [68]	Mechanizm działania wg ChPL [68]	Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy. Ponadto, insulina ma działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powoduje nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.
	Wskazania wg ChPL [68]	Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy

	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie insuliny w przypadku braku osiągnięcia pożądaných celów glikemicznych, pomimo stosowania optymalnej terapii skojarzonej z wykorzystaniem leków nie insulinowych lub w szczególnych sytuacjach klinicznych (np. wysokie wartości HbA1c, obecności objawów hiperglikemii lub cech dekompensacji metabolicznej).
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	Cukrzyca
Preparat złożony dapagliflozyna+ metformina ChPL Xigduo [69]	Mechanizm działania wg ChPL	Produkt Xigduo łączy w sobie dwa produkty lecznicze o działaniu przeciwhiperglikemicznym (przeciwcukrzycowym) o różnych i uzupełniających się mechanizmach działania, co ma na celu poprawienie kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: dapagliflozynę, która jest inhibitorem SGLT2 oraz chlorowodurek metforminy, który należy do leków z klasy biguanidów. <i>Dapagliflozyna</i> Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalikula dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce i nerki nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, które prowadzi do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy (efekt glikozuryczny) obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki, trwa w 24-godzinny okres przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki temu mechanizmowi zależy od stężenia glukozy we krwi i tempa filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi, dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta). SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest > 1400 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera w jelitach odpowiedzialnego za absorpcję glukozy. <i>Metformina</i> Metformina jest lekiem z klasy biguanidów o działaniu przeciwhiperglikemicznym i zmniejsza zarówno podstawowe jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Lek ten nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii. Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy: + poprzez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; + poprzez umiarkowane zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt i wykorzystanie glukozy w mięśniach; + poprzez opóźnianie wchłaniania glukozy w jelitach. Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez oddziaływanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa wydajność określonych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 oraz GLUT-4).

	Wskazania wg ChPL	Produkt Xigduo jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych jako leczenie uzupełniające do diety i wysiłku fizycznego: + u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; + w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi w leczeniu cukrzycy, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania metforminy w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi; + u pacjentów już leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu DMT2	Zaleca się stosowanie <u>metforminy</u> jako: + jednego z leków pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2, o ile nie występują przeciwwskazania lub nietolerancja, szczególnie u pacjentów bez istotnych chorób współistniejących. + elementu terapii skojarzonej u pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia, w tym również u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których stosuje się leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (np. SGLT2i lub GLP-1 RA), o ile metformina jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana. Zaleca się stosowanie <u>dapagliflozyny</u> u osób z: + wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym + zdiagnozowaną chorobą sercowo-naczyniową + niewydolnością serca + niewydolnością nerek Zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym: + przy braku powodzenia w osiągnięciu pożądanej klinicznie glikemii w terapii skojarzonej : w przypadku nieskuteczności dotychczasowego leczenia zaleca się intensyfikację terapii poprzez dodanie leku o odmiennym mechanizmie działania, w tym inhibitora SGLT2i. + w monoterapii w przypadku nietolerancji metforminy.
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	Brak refundacji

4.1 Populacja obecnie objęta refundacją produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową analizę technologii opcjonalnych dla populacji obecnie refundowanej (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny), tj.

- + 1. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
- + 2. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek.

1. DOROŚLI PACJENCI Z CUKRZycĄ TYPU 2 Z HbA1C $\geq 7\%$, STOSUJĄCY DIETĘ I ĆWICZENIA FIZYCZNE: KTÓRZY NIE OSIĄGNĘLI POŻĄDANEJ ODPOWIEDZI KLINICZNEJ PO ZASTOSOWANIU METFORMINY W MONOTERAPII LUB W SKOJARZENIU Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI, Z BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

Tabela 15. Analiza technologii opcjonalnych dla populacji obecnie refundowanej – z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Technologia / klasa leków	Uzasadnienie wykluczenia / wyboru	Decyzja
Dapagliflozyna	Dapagliflozyna, empagliflozyna oraz kanagliflozyna należą do tej samej klasy terapeutycznej inhibitorów SGLT-2, która zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi jest preferowaną opcją intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii m.in. metforminą oraz u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek. Leki te odzwierciedlają ten sam kierunek postępowania terapeutycznego co oceniana technologia, tj. zastosowanie flozyny jako leczenia dodawanego do metforminy. Dodatkowo ich wybór jako komparatorów znajduje uzasadnienie w aktualnych warunkach refundacyjnych – są one objęte refundacją w analizowanym wskazaniu, a tym samym odzwierciedlają nie tylko zalecany, lecz również realnie dostępny standard postępowania terapeutycznego.	Właściwy komparator
Empagliflozyna		Właściwy komparator
Kanagliflozyna		Właściwy komparator
Inhibitory DPP-4 (gliptyny)	Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi inhibitory DPP-4 (gliptyny) nie stanowią rekomendowanej opcji intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii metforminą, lecz są rozważane jako opcja alternatywna, głównie w sytuacji nietolerancji, przeciwwskazań lub braku możliwości zastosowania inhibitorów SGLT-2 albo agonistów receptora GLP-1. Po niepowodzeniu metforminy preferencyjnie zaleca się bowiem dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1, natomiast gliptyny należą do kolejnych możliwych opcji terapeutycznych. Dodatkowo inhibitory DPP-4, w przeciwieństwie do dapagliflozyny, nie wykazują udokumentowanych korzyści sercowo-naczyniowych ani nefroprotektorycznych, a w populacjach ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek wytyczne wyraźnie preferują inhibitory SGLT-2. W konsekwencji stosowanie gliptyn nie odzwierciedla realistycznej ścieżki terapeutycznej przewidzianej dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i po nieskuteczności metforminy, co ogranicza zasadność ich wyboru jako właściwego komparatora. Takie podejście zostało zaakceptowane przez AOTMiT w raporcie AWA Forxiga (OT.423.0.15.2024) oraz raporcie AWA Diaflicx (OTAP.423.1.2025),	Wykluczone*

	w którym inhibitory DPP-4 zostały wykluczone jako komparator dla dapagliflozyny w podobnej sytuacji klinicznej, tj. u pacjentów po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego.	
Pochodne sulfonilomocznika (SU)	Pochodne sulfonilomocznika (SU) nie stanowią właściwego komparatora dla preparatu DAPA+MET, ponieważ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi nie są terapią rekomendowaną w analizowanych populacjach. Po niepowodzeniu monoterapii metforminą większość wytycznych zaleca w <u>pierwszej kolejności</u> dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1, natomiast SU są wymieniane jedynie jako opcja alternatywna, głównie w sytuacji, gdy terapie preferowane nie mogą być zastosowane, lub na dalszych etapach intensyfikacji leczenia, np. po niepowodzeniu bardziej złożonych schematów terapii. Ponadto SU nie są zalecane u osób z ryzykiem hipoglikemii lub otyłością. Oznacza to, że pochodne SU nie odzwierciedlają preferowanego kierunku postępowania terapeutycznego ani strategii leczenia najbardziej zbliżonej do ocenianej interwencji. Z tego względu ich wybór jako komparatora dla DAPA+MET nie jest uzasadniony klinicznie.	Wykluczone*
Insuliny (bazowe lub mieszane)	Insuliny nie stanowią właściwego komparatora dla preparatu złożonego DAPA+MET, ponieważ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi są stosowane na późniejszym etapie leczenia niż oceniana interwencja. Po niepowodzeniu terapii metforminą preferowaną strategią intensyfikacji leczenia jest dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1, a u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek preferowane są przede wszystkim inhibitory SGLT-2 ze względu na ich udokumentowane działanie nefro- i kardioprotekcyjne. Insulinoterapia jest natomiast zalecana w sytuacji braku osiągnięcia docelowej kontroli glikemii pomimo leczenia skojarzonego, a więc na dalszym etapie intensyfikacji terapii. Z tego względu insuliny reprezentują odmienną strategię terapeutyczną i nie odzwierciedlają technologii faktycznie zastępowanej przez preparat DAPA+MET.	Wykluczone*
Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA)	Agoniści receptora GLP-1 nie stanowią właściwego komparatora dla preparatu złożonego DAPA+MET. Choć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi należą do jednej z preferowanych opcji intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu metforminy, to ich miejsce w algorytmie terapeutycznym dotyczy przede wszystkim odrębnej ścieżki leczenia, silniej ukierunkowanej na pacjentów z otyłością oraz na potrzebę redukcji masy ciała. Za wykluczeniem GLP-1 RA jako komparatora przemawia również aktualna praktyka refundacyjna w Polsce – refundacja analogów GLP-1 w cukrzycy typu 2 dotyczy pacjentów leczonych co najmniej <u>dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m²</u> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Oznacza to, że refundowane zastosowanie GLP-1 RA odnosi się do bardziej zaawansowanej i bardziej selekcyjnie wyodrębnionej populacji, niż populacje objęte ocenianą interwencją, i jest w praktyce ukierunkowane przede wszystkim na chorych otyłych, leczonych już wielolekowo. Ponadto refundowane w analizowanym wskazaniu leki z grupy agonistów receptora GLP-1 są <u>podawane drogą podskórną</u> , podczas gdy DAPA+MET jest preparatem doustnym. Różnica ta wpływa na praktyczną realizację terapii w warunkach codziennej opieki, w tym na sposób jej wdrażania, obciążenie pacjenta leczeniem oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Z tego względu GLP-1 RA nie odzwierciedlają realistycznej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów kwalifikowanych do leczenia opartego na dapagliflozynie i metforminie, a ich wybór jako komparatora nie jest wystarczająco uzasadniony klinicznie ani refundacyjnie.	Wykluczone*
Pioglitazon	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie stanowią właściwego komparatora dla DAPA+MET, ponieważ realizują odmienny cel terapeutyczny. MRA jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią powiązanej z cukrzycą typu 2, a jego zastosowanie w wytycznych dotyczy pacjentów z utrzymującą się albuminurią mimo leczenia ACEi/ARB oraz flozyną. Ponadto refundacja finerenonu w Polsce obejmuje przewlekłą chorobę nerek w stadium 3 i 4 z albuminurią u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną. Tym samym MRA są stosowane w innej, węższej subpopulacji klinicznej i nie odzwierciedlają terapii zastępowanej przez DAPA+MET.	Wykluczone
Xigduo (dapagliflozyna + chlorowodorek metforminy)	Xigduo stanowi produkt referencyjny dla Diaflif Combo i zawiera tę samą kombinację substancji czynnych, tj. dapagliflozynę i metforminę. Produkt Xigduo nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce, jednak ze względu na jego dostępność i wielkość sprzedaży na rynku polskim został uwzględniony jako dodatkowy komparator w celu zachowania spójności analiz.	Dodatkowy komparator

*Mogą stanowić element skojarzonej terapii na dalszych etapach leczenia

W konsekwencji właściwe komparatory stanowią **dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna** stosowane w skojarzeniu z metforminą, ponieważ należą do tej samej klasy leków — inhibitorów SGLT-2 — są zgodne z preferowanym w wytycznych kierunkiem intensyfikacji leczenia oraz najlepiej odzwierciedlają charakter ocenianej interwencji. Oceniana technologia polega bowiem na zastosowaniu flozyny jako leczenia dodawanego do metforminy, bez zmiany zasadniczej strategii terapeutycznej. Z tego względu inhibitory SGLT-2 stanowią najbliższe klinicznie i terapeutycznie opcje alternatywne dla DAPA+MET, ponieważ charakteryzują się tym samym mechanizmem działania, zajmują to samo miejsce w algorytmie leczenia cukrzycy typu 2 oraz odpowiadają temu samemu celowi terapii.

Jako dodatkowy komparator uwzględniono produkt złożony Xigduo, zawierający dapagliflozynę i metforminę. Jest on klinicznie najbliższy ocenianej technologii, ponieważ odpowiada temu samemu skojarzeniu substancji czynnych. Mimo że produkt ten nie jest refundowany w Polsce, jego uwzględnienie pozwala zachować spójność analizy oraz odnieść ocenianą interwencję do najbardziej bezpośredniego odpowiednika terapeutycznego.

2. DOROŚLI PACJENCI Z CUKRZYCĄ TYPU 2 Z HBA1C $\geq 7\%$, STOSUJĄCY DIETĘ I ĆWICZENIA FIZYCZNE: JUŻ LECZENI DAPAGLIFLOZYNĄ W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ PODAWANYMI W POSTACI OSOBNYCH TABLETEK

Tabela 16. Analiza technologii opcjonalnych dla populacji obecnie refundowanej – leczeni dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach

Technologia / klasa leków	Uzasadnienie wykluczenia / wyboru	Decyzja
Dapagliflozyna	Jedyna terapia identyczna składowo, refundowana i zastępowana przez preparat złożony DAPA+MET.	Właściwy komparator
Empagliflozyna	Mimo przynależności do tej samej klasy farmakologicznej co dapagliflozyna, nie stanowią terapii zastępowanej przez preparat złożony DAPA+MET. Ich zastosowanie wymagałoby zmiany substancji czynnej, a nie kontynuacji dotychczasowego leczenia dapagliflozyną w uproszczonej formie. Zgodnie z zasadami HTA komparator musi odpowiadać technologii realnie zastępowanej, a preparat złożony DAPA+MET nie ma na celu zmiany leku z grupy SGLT-2, lecz wyłącznie połączenie w jednej tabletkie substancji już stosowanych.	Wykluczone
Kanagliflozyna		Wykluczone
Inhibitory DPP-4 (gliptyny)	Ich zastosowanie wymagałoby zmiany klasy farmakologicznej oraz mechanizmu działania względem inhibitorów SGLT-2, co oznaczałoby zmianę strategii leczenia. Preparat złożony DAPA+MET nie jest przeznaczony do zastąpienia terapii inhibitorami DPP-4, lecz do uproszczenia kontynuowanej terapii doustnej opartej na dapagliflozynie i metforminie. W związku z	Wykluczone

	tym inhibitory DPP-4 nie są leczeniem zastępowanym przez preparat złożony DAPA+MET.	
Pochodne sulfonilomocznika (SU)	Są zalecane jako opcja u pacjentów, u których nie można zastosować agonistów GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2 (m.in. z powodu ich nietolerancji). Ich rola terapeutyczna polega na alternatywie dla inhibitorów SGLT-2, a nie na uzupełnianiu terapii nimi. W analizowanej populacji docelowej pacjenci są leczeni dapagliflozyną, a preparat złożony DAPA+MET nie zastępuje terapii MET+SU, lecz utrzymuje zastosowanie dapagliflozyny, upraszczając jedynie schemat jej przyjmowania. Tym samym SU nie stanowią technologii zastępowanej przez preparat złożony DAPA+MET i nie mogą pełnić funkcji komparatora.	Wykluczone
Insuliny (bazowe lub mieszane)	Insuliny nie stanowią właściwego komparatora dla preparatu złożonego DAPA+MET, ponieważ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi są stosowane na późniejszym etapie leczenia niż oceniana interwencja, tj. w przypadku braku osiągnięcia docelowej kontroli glikemii pomimo optymalnej terapii skojarzonej lekami nieinsulinowymi, jak również w szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak znacznie podwyższone wartości HbA1c, objawowa hiperglikemia lub cechy dekompensacji metabolicznej. Preparat złożony DAPA+MET dotyczy pacjentów nadal leczonych farmakoterapią doustną, więc insuliny nie odzwierciedlają technologii, którą preparat złożony DAPA+MET zastępuje.	Wykluczone
Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA)	Ich zastosowanie wymagałoby zmiany klasy farmakologicznej i przejścia na terapię iniekcyjną o odmiennym mechanizmie działania niż inhibitory SGLT-2, co oznaczałoby zmianę strategii leczenia. Preparat złożony DAPA+MET nie jest przeznaczony do zastępowania terapii GLP-1 RA, lecz do uproszczenia kontynuowanej terapii doustnej opartej na dapagliflozynie i metforminie. W związku z tym GLP-1 RA nie są leczeniem zastępowanym przez preparat złożony DAPA+MET.	Wykluczone
Pioglitazon	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie stanowią właściwego komparatora dla DAPA+MET, ponieważ realizują odmienny cel terapeutyczny. MRA jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią powiązanej z cukrzycą typu 2, a jego zastosowanie w wytycznych dotyczy pacjentów z utrzymującą się albuminurią mimo leczenia ACEi/ARB oraz floszyną. Ponadto refundacja finerenonu w Polsce obejmuje przewlekłą chorobę nerek w stadium 3 i 4 z albuminurią u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną. Tym samym MRA są stosowane w innej, węższej subpopulacji klinicznej i nie odzwierciedlają terapii zastępowanej przez DAPA+MET.	Wykluczone
Xigduo (dapagliflozyna + chlorowodorek metforminy)	Xigduo stanowi produkt referencyjny dla Diaflif Combo i zawiera tę samą kombinację substancji czynnych, tj. dapagliflozynę i metforminę. Produkt Xigduo nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce, jednak ze względu na jego dostępność i wielkość sprzedaży na rynku polskim został uwzględniony jako dodatkowy komparator w celu zachowania spójności analiz.	Dodatkowy komparator

Komparatorem zgodnym z charakterem populacji docelowej i aktualną praktyką refundacyjną jest terapia **dapagliflozyną i metforminą stosowanymi w oddzielnych tabletkach**. W analizowanej subpopulacji pacjenci są już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą, dlatego oceniany preparat złożony DAPA+MET nie ma na celu zmiany dotychczasowej substancji czynnej, klasy leku ani strategii terapeutycznej, lecz wyłącznie uproszczenie kontynuowanego leczenia poprzez zastąpienie dwóch osobnych tabletek jedną tabletką złożoną.

Jako dodatkowy komparator uwzględniono produkt złożony Xigduo, zawierający dapagliflozynę i metforminę. Jest on klinicznie najbliższy ocenianej technologii, ponieważ odpowiada temu samemu skojarzeniu substancji czynnych. Mimo że produkt ten nie jest refundowany w Polsce, jego uwzględnienie pozwala zachować spójność analizy oraz odnieść ocenianą interwencję do najbardziej bezpośredniego odpowiednika terapeutycznego.

4.2 Populacja obecnie nieobjęta refundacją produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę

Poniżej przedstawiono zestawienie oraz porównanie możliwych komparatorów dla populacji obecnie nierefundowanej (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją produktów leczniczych zawierających dapagliflozynę), które obejmują:

- + 3. Dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 ($HbA_{1c} \geq 7\%$), u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii pomimo stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (już objętych refundacją dapagliflozyny).
- + 4. Dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 ($HbA_{1c} \geq 7\%$), u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii pomimo stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m²), niezależnie od stopnia albuminurii lub białkomoczu.

3. DOROŚLI PACJENCI Z CUKRZYCĄ TYPU 2 Z $HbA_{1c} \geq 7\%$, STOSUJĄCY DIETĘ I ĆWICZENIA FIZYCZNE: KTÓRZY NIE OSIĄGNĘLI POŻĄDANEJ ODPOWIEDZI KLINICZNEJ PO ZASTOSOWANIU METFORMINY W MONOTERAPII LUB W SKOJARZENIU Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYM, NIEZALEŻNIE OD POZIOMU RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO, Z WYŁĄCZENIEM PACJENTÓW Z BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

Tabela 17. Analiza technologii opcjonalnych dla populacji obecnie nierefundowanej – niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego (bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego)

Technologia / klasa leków	Uzasadnienie wykluczenia / wyboru	Decyzja
Dapagliflozyna	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Empagliflozyna	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Kanagliflozyna	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Inhibitory DPP-4 (gliptyny)	Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi inhibitory DPP-4 (gliptyny) nie stanowią rekomendowanej opcji intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii metforminą, lecz są rozważane jako opcja alternatywna, głównie w sytuacji nietolerancji, przeciwwskazań lub braku możliwości zastosowania inhibitorów SGLT-2 albo agonistów receptora GLP-1. Po niepowodzeniu metforminy preferencyjnie zaleca się bowiem dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1, natomiast gliptyny należą do kolejnych możliwych opcji terapeutycznych. Dodatkowo inhibitory DPP-4, w przeciwieństwie do dapagliflozyny, nie wykazują udokumentowanych korzyści sercowo-naczyniowych ani nefroprotekcyjnych, a w populacjach ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek wytyczne wyraźnie preferują inhibitory SGLT-2. W konsekwencji stosowanie gliptyn nie odzwierciedla realistycznej ścieżki terapeutycznej przewidzianej dla pacjentów kwalifikujących się do terapii inhibitorami SGLT-2, co ogranicza zasadność ich wyboru jako właściwego komparatora. Takie podejście zostało zaakceptowane przez AOTMiT w raporcie AWA Forxiga (OT.423.0.15.2024) oraz raporcie AWA Diaflic (OTAP.423.1.2025), w którym inhibitory DPP-4 zostały wykluczone jako komparator dla dapagliflozyny w podobnej sytuacji klinicznej, tj. u pacjentów po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego.	Wykluczone

Pochodne sulfonilomocznika (SU)	W analizowanej subpopulacji po niepowodzeniu leczenia metforminą pochodne sulfonilomocznika stosowane w skojarzeniu z metforminą należy uznać za standard leczenia (SoC, ang. <i>standard of care</i>) w warunkach polskich, rozumiany jako standard wynikający z dostępności terapii w aktualnej praktyce refundacyjnej. Należy przy tym podkreślić, że choć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi po niepowodzeniu metforminy preferowane są inhibitory SGLT-2 lub agoniści receptora GLP-1, to w analizowanej subpopulacji brak refundowanego dostępu do tych technologii ogranicza ich znaczenie jako komparatorów. Z tego względu SU + metformina stanowią najbardziej adekwatny punkt odniesienia dla oceny wnioskowanej interwencji.	Właściwy komparator
Insuliny (bazowe lub mieszane)	Insuliny nie stanowią właściwego komparatora dla preparatu złożonego DAPA+MET, ponieważ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi są stosowane na późniejszym etapie leczenia niż oceniana interwencja, tj. w przypadku braku osiągnięcia docelowej kontroli glikemii pomimo optymalnej terapii skojarzonej lekami nieinsulinowymi, jak również w szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak znacznie podwyższone wartości HbA1c, objawowa hiperglikemia lub cechy dekomensacji metabolicznej. Preparat złożony DAPA+MET dotyczy pacjentów nadal leczonych farmakoterapią doustną, więc insuliny nie odzwierciedlają technologii, którą preparat złożony DAPA+MET zastępuje.	Wykluczone
Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA)	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Pioglitazon	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie stanowią właściwego komparatora dla DAPA+MET, ponieważ realizują odmienny cel terapeutyczny. MRA jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią powiązanej z cukrzycą typu 2, a jego zastosowanie w wytycznych dotyczy pacjentów z utrzymującą się albuminurią mimo leczenia ACEi/ARB oraz flozyną. Ponadto refundacja finerenonu w Polsce obejmuje przewlekłą chorobę nerek w stadium 3 i 4 z albuminurią u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną. Tym samym MRA są stosowane w innej, węższej subpopulacji klinicznej i nie odzwierciedlają terapii zastępowanej przez DAPA+MET.	Wykluczone
Xigduo (dapagliflozyna + chlorowodorek metforminy)	Xigduo stanowi produkt referencyjny dla Diaflif Combo i zawiera tę samą kombinację substancji czynnych, tj. dapagliflozynę i metforminę. Produkt Xigduo nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce, jednak ze względu na jego dostępność i wielkość sprzedaży na rynku polskim został uwzględniony jako dodatkowy komparator w celu zachowania spójności analiz.	Dodatkowy komparator

W konsekwencji właściwe komparatory stanowią **pochodne sulfonilomocznika** stosowane w skojarzeniu z metforminą, ponieważ w analizowanej subpopulacji najlepiej odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną i refundacyjną w Polsce oraz dostępny standard postępowania po niepowodzeniu leczenia metforminą. Chociaż zgodnie z wytycznymi klinicznymi po nieskuteczności metforminy preferowane są inhibitory SGLT-2 lub agoniści receptora GLP-1, w analizowanym wskazaniu nie są one finansowane ze środków publicznych. Tym samym SU+MET stanowią najbardziej adekwatny punkt odniesienia dla oceny wnioskowanej interwencji, ponieważ odpowiadają terapii realnie dostępnej i potencjalnie zastępowanej w tej populacji.

Jako dodatkowy komparator uwzględniono produkt złożony Xigduo, zawierający dapagliflozynę i metforminę. Jest on klinicznie najbliższy ocenianej technologii, ponieważ odpowiada temu samemu skojarzeniu substancji czynnych. Mimo że produkt ten nie jest refundowany w Polsce, jego uwzględnienie pozwala zachować spójność analizy oraz odnieść ocenianą interwencję do najbardziej bezpośredniego odpowiednika terapeutycznego.

4. DOROŚLI PACJENCI Z CUKRZYCĄ TYPU 2 Z HbA1c $\geq 7\%$, STOSUJĄCY DIETĘ I ĆWICZENIA FIZYCZNE: KTÓRZY NIE OSIĄGNĘLI POŻĄDANEJ ODPOWIEDZI KLINICZNEJ PO ZASTOSOWANIU METFORMINY W MONOTERAPII LUB W SKOJARZENIU Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI, Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAŁ NEREK I EGFR ≥ 30 ML/MIN/1,73 M² DO <90 ML/MIN/1,73 M², NIEZALEŻNIE OD ALBUMINURII LUB BIAŁKOMOCZU

Tabela 18. Analiza technologii opcjonalnych dla populacji obecnie nierefundowanej – z przewlekłą chorobą nerek

Technologia / klasa leków	Uzasadnienie wykluczenia / wyboru	Decyzja
Dapagliflozyna	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Empagliflozyna	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Kanagliflozyna	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Inhibitory DPP-4 (gliptyny)	Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi inhibitory DPP-4 (gliptyny) nie stanowią rekomendowanej opcji intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii metforminą, lecz są rozważane jako opcja alternatywna, głównie w sytuacji nietolerancji, przeciwwskazań lub braku możliwości zastosowania inhibitorów SGLT-2 albo agonistów receptora GLP-1. Po niepowodzeniu metforminy preferencyjnie zaleca się bowiem dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1, natomiast gliptyny należą do kolejnych możliwych opcji terapeutycznych. Dodatkowo inhibitory DPP-4, w przeciwieństwie do dapagliflozyny, nie wykazują udokumentowanych korzyści sercowo-naczyniowych ani nefroprotektorycznych, a w populacjach ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek wytyczne wyraźnie preferują inhibitory SGLT-2. W konsekwencji stosowanie gliptyn nie odzwierciedla realistycznej ścieżki terapeutycznej przewidzianej dla pacjentów kwalifikujących się do terapii inhibitorami SGLT-2, co ogranicza zasadność ich wyboru jako właściwego komparatora. Takie podejście zostało zaakceptowane przez AOTMiT w raporcie AWA Forxiga (OT.423.0.15.2024) oraz raporcie AWA Diaflif (OTAP.423.1.2025), w którym inhibitory DPP-4 zostały wykluczone jako komparator dla dapagliflozyny w podobnej sytuacji klinicznej, tj. u pacjentów po nieskuteczności leczenia hipoglikemizującego.	Wykluczone
Pochodne sulfonilomocznika (SU)	W analizowanej subpopulacji po niepowodzeniu leczenia metforminą pochodne sulfonilomocznika stosowane w skojarzeniu z metforminą należy uznać za standard leczenia (SoC, ang. <i>standard of care</i>) w warunkach polskich, rozumiany jako standard wynikający z dostępności terapii w aktualnej praktyce refundacyjnej. Należy przy tym podkreślić, że choć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi po niepowodzeniu metforminy preferowane są inhibitory SGLT-2 lub agonści receptora GLP-1, to w analizowanej subpopulacji brak refundowanego dostępu do tych technologii ogranicza ich znaczenie jako komparatorów. Z tego względu SU + metformina stanowią najbardziej adekwatny punkt odniesienia dla oceny wnioskowanej interwencji.	Właściwy komparator
Insuliny (bazowe lub mieszane)	Insuliny nie stanowią właściwego komparatora dla preparatu złożonego DAPA+MET, ponieważ zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi są stosowane na późniejszym etapie leczenia niż oceniana interwencja, tj. w przypadku braku osiągnięcia docelowej kontroli glikemii pomimo optymalnej terapii skojarzonej lekami nieinsulinowymi, jak również w szczególnych sytuacjach klinicznych, takich jak znacznie podwyższone wartości HbA1c, objawowa hiperglikemia lub cechy dekomensacji metabolicznej. Preparat złożony DAPA+MET dotyczy pacjentów nadal leczonych farmakoterapią doustną,	Wykluczone

	więc insuliny nie odzwierciedlają technologii, którą preparat złożony DAPA+MET zastępuje.	
Agoniści receptora GLP-1 (GLP-1 RA)	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Pioglitazon	Brak refundacji w analizowanym wskazaniu.	Wykluczone
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie stanowią właściwego komparatora dla DAPA+MET, ponieważ realizują odmienny cel terapeutyczny. MRA jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią powiązanej z cukrzycą typu 2, a jego zastosowanie w wytycznych dotyczy pacjentów z utrzymującą się albuminurią mimo leczenia ACEi/ARB oraz flozyną. Ponadto refundacja finerenonu w Polsce obejmuje przewlekłą chorobę nerek w stadium 3 i 4 z albuminurią u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną. Tym samym MRA są stosowane w innej, węższej subpopulacji klinicznej i nie odzwierciedlają terapii zastępowanej przez DAPA+MET.	Wykluczone
Xigduo (dapagliflozyna + chlorowodorek metforminy)	Xigduo stanowi produkt referencyjny dla Diaflix Combo i zawiera tę samą kombinację substancji czynnych, tj. dapagliflozynę i metforminę. Produkt Xigduo nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce, jednak ze względu na jego dostępność i wielkość sprzedaży na rynku polskim został uwzględniony jako dodatkowy komparator w celu zachowania spójności analiz.	Dodatkowy komparator

W konsekwencji właściwe komparatory stanowią pochodne sulfonilomocznika stosowane w skojarzeniu z metforminą, ponieważ w analizowanej subpopulacji najlepiej odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną i refundacyjną w Polsce oraz dostępny standard postępowania po niepowodzeniu leczenia metforminą. Chociaż zgodnie z wytycznymi klinicznymi po nieskuteczności metforminy preferowane są inhibitory SGLT-2 lub agoniści receptora GLP-1, w analizowanym wskazaniu nie są one finansowane ze środków publicznych. Tym samym SU + metformina stanowią najbardziej adekwatny punkt odniesienia dla oceny wnioskowanej interwencji, ponieważ odpowiadają terapii realnie dostępnej i potencjalnie zastępowanej w tej populacji.

Jako dodatkowy komparator uwzględniono produkt złożony Xigduo, zawierający dapagliflozynę i metforminę. Jest on klinicznie najbliższy ocenianej technologii, ponieważ odpowiada temu samemu skojarzeniu substancji czynnych. Mimo że produkt ten nie jest refundowany w Polsce, jego uwzględnienie pozwala zachować spójność analizy oraz odnieść ocenianą interwencję do najbardziej bezpośredniego odpowiednika terapeutycznego.

4.3 Odpowiedź na uwagi Agencji dotyczące doboru komparatora

W ramach odpowiedzi na pismo AOTMiT z dnia 2 lipca 2026 r. (znak: OTAP.4130.10.2026), przygotowano i przedstawiono poniżej odpowiedź, z uzupełniającym wytłumaczeniem przyjętego w analizach doboru komparatora.

PROPONOWANE BRZMIENIE ODPOWIEDZI DO AGENCJI

Przyjęte w analizie podejście zakłada, że bezpośrednim źródłem przejęcia udziałów przez produkt Diaflix Combo będą przede wszystkim technologie zawierające inhibitory SGLT2. Założenie to wynika z charakteru ocenianej interwencji, jej miejsca w ścieżce terapeutycznej oraz sposobu podejmowania decyzji o intensyfikacji leczenia cukrzycy typu 2.

Przy ocenie potencjalnych komparatorów należy rozróżnić technologie, które mogą być stosowane w tej samej chorobie, od technologii, które będą rzeczywiście i bezpośrednio zastępowane przez oceniany produkt. Potencjalny wpływ refundacji na strukturę całego rynku leków przeciwcukrzycowych nie oznacza, że każda technologia stosowana w cukrzycy typu 2 będzie stanowiła bezpośrednie źródło udziałów produktu Diaflix Combo. Kluczowe znaczenie ma identyfikacja schematów leczenia, w których po wprowadzeniu refundacji nastąpi rzeczywista zmiana produktu lub sposobu realizacji terapii.

W przypadku Diaflix Combo źródło przejęcia rynku wynika bezpośrednio z charakteru ocenianej technologii oraz sposobu jej umiejscowienia w ścieżce terapeutycznej. Wnioskowana populacja obejmuje zarówno pacjentów już stosujących dapagliflozynę i metforminę, jak i pacjentów, u których po niewystarczającej skuteczności metforminy stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami podejmowana jest decyzja o rozpoczęciu leczenia inhibitorem SGLT2.

W grupie pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorem SGLT2 należy rozdzielić decyzję o wyborze klasy terapeutycznej od decyzji o wyborze konkretnego produktu. W pierwszej kolejności lekarz, kierując się profilem klinicznym pacjenta, chorobami współistniejącymi, ryzykiem sercowo-naczyniowym i nerkowym, masą ciała, ryzykiem hipoglikemii oraz dotychczasowym leczeniem, podejmuje decyzję o zastosowaniu inhibitora SGLT2. Dopiero na kolejnym etapie wybierana jest określona substancja czynna i sposób jej zastosowania, w tym możliwość wykorzystania dapagliflozyny i metforminy w jednym produkcie złożonym.

Diaflix Combo oddziałuje zatem przede wszystkim na etap wyboru konkretnego produktu i postaci terapii w obrębie wcześniej wybranej klasy leków. Dostępność refundowanego produktu złożonego nie zmienia sama w sobie klinicznych przesłanek, na podstawie których lekarz wybiera pomiędzy inhibitorem SGLT2, inhibitorem DPP-4, agonistą receptora GLP-1, pochodną sulfonilomocznika lub inną klasą leku.

ODRĘBNOŚĆ KLINICZNA POSZCZEGÓLNYCH KLAS LEKÓW

Inhibitory SGLT2, inhibitory DPP-4 i agoniści receptora GLP-1 nie stanowią jednorodnego, w pełni wymiennego rynku terapeutycznego. Różnią się mechanizmem działania, wpływem na masę ciała, sposobem podania, profilem bezpieczeństwa, znaczeniem chorób współistniejących oraz miejscem w algorytmie leczenia.

Inhibitory SGLT2 działają poprzez zmniejszenie zwrotnego wchłaniania glukozy w nerkach, niezależnie od wydzielania insuliny. Są wybierane nie tylko ze względu na efekt hipoglikemizujący, lecz również ze względu na określony profil sercowo-naczyniowy i nerkowy. Inhibitory DPP-4 oraz agoniści receptora GLP-1 oddziałują natomiast na układ inkretynowy, przy czym agoniści receptora GLP-1 mają szczególne znaczenie u pacjentów wymagających istotnej redukcji masy ciała, natomiast inhibitory DPP-4 są wykorzystywane przede wszystkim w celu kontroli glikemii u odpowiednio dobranych pacjentów.

Różnice te powodują, że wybór pomiędzy poszczególnymi klasami leków nie ma charakteru wyłącznie cenowego ani produktowego. Jest on elementem szerszej decyzji klinicznej, odnoszącej się do potrzeb konkretnego pacjenta. Refundacja produktu złożonego zawierającego dapagliflozynę i metforminę wpływa przede wszystkim na sposób realizacji terapii opartej na inhibitorze SGLT2, a nie na podstawowe kryteria wyboru pomiędzy odmiennymi klasami leków przeciwcukrzycowych.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego¹ nie przedstawiają wszystkich klas leków przeciwcukrzycowych jako prostych substytutów. Dobór leczenia powinien być indywidualizowany z uwzględnieniem m.in. obecności chorób sercowo-naczyniowych, przewlekłej choroby nerek, niewydolności serca, masy ciała i ryzyka hipoglikemii. Leki należące do różnych klas mogą być również stosowane łącznie w terapii wielolekowej. Oznacza to, że inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1 może w określonych przypadkach pozostać elementem leczenia po włączeniu inhibitora SGLT2, a nie zostać przez niego zastąpiony.

Sama obecność kilku klas leków w tym samym ogólnym algorytmie leczenia cukrzycy typu 2 nie oznacza zatem, że każda z nich będzie bezpośrednio wypierana przez Diaflix Combo. O bezpośredniej konkurencji powinno decydować rzeczywiste podobieństwo miejsca w terapii oraz prawdopodobieństwo zastąpienia danego schematu, a nie wyłącznie możliwość zastosowania leków w tej samej jednostce chorobowej.

INNE LEKI MOGĄ POZOSTAĆ TERAPIĄ TOWARZYSZĄCĄ

Wnioskowana populacja obejmuje również pacjentów stosujących wcześniej metforminę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Włączenie Diaflix Combo nie musi oznaczać odstawienia tych leków.

¹ <https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/2025/Zalecenia-PTD-2025-v2.pdf>

Produkt może zastąpić dotychczas stosowaną metforminę i jednocześnie wprowadzić dapagliflozynę, podczas gdy pozostały lek przeciwcukrzycowy może być kontynuowany.

W takim przypadku gliptyna, agonista receptora GLP-1 lub inny lek nie stanowi technologii zastępowanej przez Diaflox Combo, lecz element leczenia towarzyszącego. Uwzględnienie wszystkich takich leków jako bezpośrednich źródeł przejmowanych udziałów oznaczałoby przyjęcie, że rozpoczęcie stosowania Diaflox Combo prowadzi do ich odstawienia. Charakter ocenianej technologii oraz sposób prowadzenia terapii wielolekowej nie uzasadniają takiego założenia.

Istotne jest zatem rozróżnienie pomiędzy dodaniem inhibitora SGLT2 do stosowanego schematu leczenia a zastąpieniem dotychczasowej klasy leków. W wielu przypadkach zastosowanie Diaflox Combo będzie prowadziło do modyfikacji części schematu terapeutycznego obejmującej metforminę i flozynę, bez konieczności zmiany pozostałych elementów leczenia.

RYNEK PRYWATNY NIE STANOWI ODRĘBNEJ KLASY TERAPEUTYCZNEJ

Należy również rozróżnić rynek prywatny jako sposób finansowania leczenia od rynku poszczególnych klas terapeutycznych. Fakt, że lek jest nabywany przez pacjenta pełnopłatnie, nie oznacza, że powinien zostać uznany za bezpośrednie źródło przejęcia udziałów przez każdy nowo refundowany produkt stosowany w cukrzycy typu 2.

W analizie przyjęto, że przejęcie rynku prywatnego dotyczy pacjentów stosujących pełnopłatnie flozyny. Jest to założenie spójne klinicznie i rynkowo. W tej grupie decyzja terapeutyczna o zastosowaniu inhibitora SGLT2 została już podjęta, natomiast refundacja Diaflox Combo może spowodować zmianę produktu, postaci leczenia lub sposobu jego finansowania w obrębie tej samej klasy terapeutycznej.

Przyjęcie, że Diaflox Combo przejmuje udziały wszystkich nierefundowanych leków przeciwcukrzycowych, opierałoby się przede wszystkim na ich statusie finansowania, a nie na mechanizmie rzeczywistej substytucji.

W przypadku pełnopłatnych flozyn mechanizm przejęcia jest bezpośredni i możliwy do jednoznacznego uzasadnienia. Pacjent, który już stosuje inhibitor SGLT2, może po objęciu produktu Diaflox Combo refundacją przejść na refundowaną terapię zawierającą dapagliflozynę i metforminę. Analogicznego, bezpośredniego mechanizmu nie można automatycznie przypisać pacjentom stosującym gliptyny lub agonistów receptora GLP-1.

DYNAMIKA RYNKU FLOZYN UWZGLĘDNI NAPŁYW PACJENTÓW Z INNYCH SCHEMATÓW

Prognozę liczebności populacji w scenariuszu nowym oparto na obserwowanej dynamice rynku flozyn. Podejście to jest właściwe również w odniesieniu do pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorem SGLT2 po niewystarczającej skuteczności metforminy.

Przyjęta dynamika rynku flozyn uwzględnia zatem na poziomie zagregowanym napływ pacjentów, którzy wcześniej mogli stosować inne schematy leczenia. Nie ma potrzeby ponownego przypisywania tych samych procesów jako odrębnych udziałów przejmowanych bezpośrednio z rynku inhibitorów DPP-4 lub agonistów receptora GLP-1.

Dodanie do prognozy opartej na wzroście rynku flozyn dodatkowego założenia o przejmowaniu udziałów gliptyn lub agonistów receptora GLP-1 mogłoby prowadzić do podwójnego uwzględnienia tego samego zjawiska. Napływ pacjentów do klasy SGLT2 zostałby uwzględniony najpierw w historycznej dynamice wzrostu rynku flozyn, a następnie ponownie w postaci dodatkowych transferów z innych klas. Skutkiem mogłoby być zawyżenie liczebności populacji stosującej Diaflox Combo w scenariuszu nowym.

Oparcie prognozy na obserwowanej dynamice rynku flozyn pozwala natomiast zachować spójność pomiędzy historycznym rozwojem klasy a prognozą po wprowadzeniu refundacji. Oceniany produkt uczestniczy w rozwoju rynku SGLT2, ale nie jest traktowany jako czynnik powodujący niezależne i dodatkowe przesunięcia całego rynku leków przeciwcukrzycowych.

SPÓJNOŚĆ Z WCZEŚNIEJSZĄ OCENĄ LEKU DIAFLIX

Istotnym argumentem przemawiającym za przyjętym podejściem jest sposób modelowania rynku zastosowany w analizach dotyczących leku Diaflix zawierającego dapagliflozynę.

W analizie wpływu na budżet dla Diaflix przyjęto przejmowanie udziałów refundowanej dapagliflozyny oraz pełnopłatnych flozyn, tj. empagliflozyny i kanagliflozyny. Wpływ refundacji modelowano zatem jako efekt substytucyjny zachodzący w obrębie klasy inhibitorów SGLT2, obejmujący również jej część pełnopłatną.

W toku wcześniejszej oceny nie zakwestionowano samego założenia, że źródłem przejmowanych udziałów są flozyny. Uwagi Agencji dotyczyły innych elementów analizy, natomiast struktura rynku ograniczona do inhibitorów SGLT2 nie została uznana za błędną. Stanowi to istotny punkt odniesienia dla obecnej analizy, ponieważ Diaflix Combo również zawiera dapagliflozynę i konkuruje przede wszystkim w obrębie tej samej klasy terapeutycznej.

Przyjęcie analogicznego podejścia dla Diaflix Combo zapewnia spójność metodologiczną pomiędzy ocenami technologii zawierających tę samą substancję czynną i funkcjonujących w tym samym obszarze terapeutycznym. Postać złożona z metforminą nie zmienia podstawowego rynku właściwego dla dapagliflozyny, lecz wpływa na sposób realizacji terapii i wybór konkretnego produktu w obrębie klasy SGLT2.

Brak jest przesłanek, aby w przypadku Diaflix Combo odejść od wcześniej przyjętej logiki i rozszerzyć źródło przejmowanych udziałów na wszystkie nierefundowane leki stosowane w cukrzycy typu 2. Sam fakt zastosowania dapagliflozyny w produkcie złożonym nie powoduje, że technologia zaczyna konkurować bezpośrednio z całym rynkiem farmakoterapii cukrzycy.

UZASADNIENIE ZESTAWU KOMPparatorÓW

W części odpowiadającej obecnemu zakresowi wskazań refundacyjnych dapagliflozyny właściwymi komparatorami pozostają:

- Xigduo, jako bezpośredni odpowiednik produktu złożonego zawierającego dapagliflozynę i metforminę;
- dapagliflozyna i metformina stosowane w postaci odrębnych produktów;
- pozostałe flozyny, ponieważ decyzja o wyborze klasy SGLT2 została już podjęta, a refundacja Diaflix Combo może oddziaływać na wybór produktu w obrębie tej klasy.

W części dotyczącej rozszerzenia wskazań względem obecnego zakresu refundacji właściwym komparatorem pozostają pochodne sulfonilomocznika. Stanowią one realną, powszechnie stosowaną i finansowaną alternatywę na etapie intensyfikacji leczenia po nieskuteczności metforminy. Dodatkowo pochodna sulfonilomocznika stanowi komparator w bezpośrednim badaniu klinicznym dapagliflozyny dodanej do metforminy, co pozwala na wiarygodne porównanie efektów zdrowotnych.

Inhibitory DPP-4 oraz agoniści receptora GLP-1 nie powinny być uznawane za podstawowe komparatory ani za odrębne źródła przejmowanych udziałów, ponieważ:

1. nie stanowią bezpośrednio zastępowanej technologii w populacji kontynuującej leczenie dapagliflozyną i metforminą;
2. różnią się od flozyn mechanizmem działania i profilem klinicznym;
3. wybór pomiędzy tymi klasami następuje na etapie decyzji terapeutycznej zależnej od indywidualnych cech pacjenta;
4. mogą być stosowane jednocześnie z inhibitorem SGLT2, a więc nie muszą być przez Diaflix Combo wypierane;
5. historyczna dynamika rynku flozyn uwzględnia już zagregowany napływ pacjentów z innych schematów leczenia;

6. dodatkowe modelowanie transferów z innych klas mogłoby prowadzić do podwójnego naliczenia części populacji;
7. wcześniejsza analiza Diaflicx i sposób jej oceny potwierdzają zasadność definiowania źródła przejmowanych udziałów na poziomie rynku flozyn.

PODSUMOWANIE

Przyjęte w analizie założenie, zgodnie z którym populacja stosująca Diaflicx Combo oraz jej dynamika wynikają z rozwoju rynku flozyn, jest uzasadnione klinicznie, rynkowo i metodologicznie. Produkt nie tworzy nowej klasy terapeutycznej i nie zmienia przesłanek wyboru pomiędzy inhibitorem SGLT2 a innymi klasami leków. Wprowadza natomiast nową, refundowaną postać leczenia opartą na dapagliflozynie i metforminie, która będzie konkurować przede wszystkim z innymi sposobami realizacji terapii zawierającej flozynę.

W konsekwencji nie ma podstaw do włączenia inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1 ani pozostałych nierefundowanych leków przeciwcukrzycowych jako odrębnych źródeł przejmowanych udziałów w scenariuszu nowym. Leki te mogą pozostawać elementem aktualnej praktyki i leczenia towarzyszącego, jednak nie są technologiami bezpośrednio zastępowanymi przez Diaflicx Combo.

Utrzymanie prognozy opartej na obserwowanej dynamice rynku flozyn jest rozwiązaniem najbardziej spójnym z rzeczywistym mechanizmem wejścia produktu na rynek, charakterem decyzji terapeutycznych oraz wcześniejszym podejściem zastosowanym w analizie dotyczącej leku Diaflicx.

5. Efekty zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w Wytycznych HTA [57] ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być wykonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Poniżej przedstawiono punkty końcowe, wraz z komentarzem, oceniane w badaniach dotyczących produktów leczniczych stosowanych w terapii niekontrolowanej cukrzycy typu 2.

W badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 dobór odpowiednich punktów końcowych ma kluczowe znaczenie dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii. Ze względu na przewlekły przebieg choroby oraz jej powiązania z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi, punkty końcowe powinny odzwierciedlać zarówno kontrolę glikemii, jak i wpływ leczenia na zdarzenia kliniczne o istotnym znaczeniu dla zdrowia i życia pacjenta [70].

W prewencji pierwotnej, obejmujących pacjentów bez objawów sercowo-naczyniowych (niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego) celem oceny skuteczności klinicznej jest eliminacja ryzyka wystąpienia objawów. W prewencji wtórnej, uwzględniającej pacjentów obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego głównym celem oceny skuteczności klinicznej powinna być redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (tj.: śmiertelność całkowita oraz zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych). Szczególnie zaleca się także uwzględnianie punktów końcowych podlegających obiektywnej ocenie (np. zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, zweryfikowany dokumentacją z hospitalizacji). W przypadku drugorzędowych punktów końcowych zaleca się uwzględnianie markerów – zarówno biochemicznych, jak i stanowiących wynik badań obrazowych – mogących wskazywać na uszkodzenie narządów (w tym m.in. poziom glikemii, profil lipidowy, białkomocz, poziom białka C-reaktywnego, wapnienie zastawek serca) [70].

Jednocześnie należy podkreślić, że w badaniach rejestracyjnych oceniających leczenie skojarzone dapagliflozyną i metforminą dominują punkty końcowe o charakterze metabolicznym (m.in. redukcja HbA1c oraz masy ciała), natomiast twarde punkty końcowe sercowo-naczyniowe oraz nerkowe mają zwykle znaczenie uzupełniające lub pochodzą badań klinicznych oceniających dapagliflozynę w ramach programów badań nad wynikami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi (m.in. badanie DECLARE-TIMI 58 [71]).

Punkty końcowe włączone do analizy efektywności klinicznej określono na podstawie badań rejestracyjnych dla terapii skojarzonej dapagliflozyna + metformina oraz badań oceniających twarde punkty końcowe kliniczne dla dapagliflozyny:

OCENA SKUTECZNOŚCI:

- 1) poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events),
- 2) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- 3) zgon niezależnie od przyczyny,
- 4) hospitalizacje z powodu niewydolności serca,
- 5) zawał mięśnia sercowego,
- 6) udar,
- 7) poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- 8) masa ciała,
- 9) poziom ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure),
- 10) poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure).

OCENA BEZPIECZEŃSTWA:

- 11) zdarzenia niepożądane ogółem,
- 12) zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania,
- 13) poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, , ang. Serious Adverse Events).

6. Rodzaj i jakość dowodów

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w procesie przygotowania analiz dla leku Diaflix Combo poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych w Rozdziale 5 punktach końcowych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie przede wszystkim dowodów naukowych najwyższej jakości, zgodną z klasyfikacją przedstawioną w tabeli poniżej. Dowody o niższej jakości wykorzystywano uzupełniająco. Do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, czy rejestrów pacjentów.

Tabela 19. Klasyfikacja doniesień naukowych na podstawie Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 [AOTMiT 2016]

Badanie eksperymentalne (<i>clinical trial, interventional study</i>)		
Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
	IIA	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (pRCT)
	IIB	Kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT) z pseudorandomizacją
	IIC	Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (<i>non-randomized clinical controlled trial</i>)
Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	IID	Badanie jednoramienne (<i>single-arm study</i>)
Badanie obserwacyjne (<i>observational study</i>)		
+ Badanie analityczne (<i>analytical study</i>)		
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Badanie kohortowe porównawcze (<i>comparative cohort study</i>) z równoczesową grupą kontrolną (<i>prospective cohort study with a parallel control group</i>)
	IIIC	Badanie kohortowe porównawcze (<i>comparative cohort study</i>) z historyczną grupą kontrolną (<i>prospective cohort study with a historical control group</i>)
	IIID	Badanie kohortowe porównawcze na danych historycznych z równoczesową grupą kontrolną (<i>retrospective cohort study with a parallel control group</i>)
	IIIE	Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) (<i>case-control study</i>)
Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej
		Badanie kohortowe na danych historycznych bez grupy kontrolnej
		Badanie przekrojowe (<i>cross-sectional study</i>)
		Seryjne badania przekrojowe, Badanie wzdłuż czasu (<i>longitudinal study, Repeated cross-sectional study</i>)
+ Badanie opisowe (<i>descriptive study</i>); Badanie jakościowe (<i>qualitative research</i>)		
	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (<i>case series</i>)
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (<i>case series</i>)
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku (<i>case report</i>)
Opinia ekspertów		
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

Dodatkowo, w kontekście oceny preparatu złożonego zawierającego dapagliflozynę i metforminę (Diaflix Combo), uwzględniono wyniki badań biorównoważności, które stanowią podstawę do wnioskowania o porównywalnej biodostępności substancji czynnych w stosunku do ich jednoczesnego podawania w postaci oddzielnych produktów leczniczych. Wykazanie biorównoważności pozwala na przyjęcie założenia równoważności klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy preparatem złożonym a terapią skojarzoną stosowaną w postaci oddzielnych tabletek.

7. Podsumowanie

W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego, określono główny cel niniejszego opracowania, którym jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania DAPA+MET w jednej tabletkie (Diaflox Combo) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Dla potrzeb niniejszej analizy określono zestaw odpowiednich komparatorów dla DAPA+MET w jednej tabletkie, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu. Wybór komparatorów oparto na wytycznych klinicznych oraz dostępnych technologiach refundowanych w polskich systemie ochrony zdrowia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) umożliwiający określenie populacji, interwencji, komparatorów, ocenianych efektów zdrowotnych oraz typu analizowanych badań, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Kontekst kliniczny według schematu PICO(S)

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją dla wskazań do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2): + 1. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. + 2. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: już leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą podawanymi w postaci osobnych tabletek. Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2): + 3. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, z wyłączeniem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. + 4. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7\%$, stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne: którzy nie osiągnęli pożądanej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m², niezależnie od albuminurii lub białkomocz.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą w postaci jednej tabletki lub w postaci oddzielnych tabletek w ramach terapii dwulekowej.
Komparator (C)	Populacja obecnie refundowana (populacja obecnie objęta refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2): + bardzo wysokie ryzyko CV: dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, empagliflozyna w skojarzeniu z metforminą, kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą. + pacjenci leczeni dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach: dapagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w oddzielnych tabletkach. Populacja obecnie nierefundowana (rozszerzenie o populację obecnie nieobjętą refundacją przez dapagliflozynę w cukrzycy typu 2): + niezależnie od poziomu ryzyka CV (bez bardzo wysokiego ryzyka CV): pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. + przewlekła choroba nerek: pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. We wszystkich analizowanych populacjach dodatkowo uwzględniono Xigduo, tj. produkt złożony zawierający dapagliflozynę i metforminę, jako najbliższy odpowiednik ocenianej technologii.

Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: + poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), tj. zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar; + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, + zgon niezależnie od przyczyny, + hospitalizacje z powodu niewydolności serca, + zawał mięśnia sercowego, + udar, + poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), + masa ciała, + poziom ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure), + poziom ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure). Ocena bezpieczeństwa: + zdarzenia niepożądane ogółem, + zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, + poważne zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events).
Typ badań (S)	+ Badania pierwotne – badania eksperymentalne z randomizacją. + Badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT. + Badania biorównoważności.

8. Załączniki

8.1 Refundowane technologie opcjonalne – sposób i poziom ich finansowania

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformina – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,00	5,40	5,94	8,46	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,54
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,70	9,40	9,96	14,37	14,37	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,15	13,12	13,91	19,79	19,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,40	2,59	3,13	4,61	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,75

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,35	4,70	5,24	7,76	7,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,08	6,57	7,11	10,66	10,66	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,00	4,32	4,86	7,07	6,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,37
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,50	8,10	8,64	12,60	12,60	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,33	11,16	11,83	17,05	17,05	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,32	12,23	12,96	15,48	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,56
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	23,86	25,77	27,31	31,72	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	18,69
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,70	22,36	23,70	28,11	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	15,08

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,29	6,79	7,33	8,81	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,95
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,91	12,86	13,63	16,15	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,23
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,64	16,89	17,91	21,46	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	12,49
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,97	9,69	10,27	12,27	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,38

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,42	18,81	19,95	23,50	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,53
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,62	15,79	16,74	21,15	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,12
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,31	7,89	8,43	10,95	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,03
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,97	11,85	12,56	16,11	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,14

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,65	22,30	23,64	30,64	30,64	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,65	22,30	23,64	30,64	30,64	<2>Zespół policystyczny jajników; <3>Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	9,19
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,23	5,65	6,19	8,71	8,12	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,79

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,23	5,65	6,19	8,71	8,12	<2>Zespół policystycznych jajników		30%	3,03
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,97	11,85	12,56	16,97	16,23	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,94
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,97	11,85	12,56	16,97	16,23	<2>Zespół policystycznych jajników		30%	5,61
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,87	17,14	18,17	24,05	24,05	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,87	17,14	18,17	24,05	24,05	<2>Zespół policystycznych jajników		30%	7,22
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,32	11,15	11,82	16,23	16,23	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,32	11,15	11,82	16,23	16,23	<2>Zespół policystycznych jajników; <3>Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	4,87
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu	2,97	3,21	3,75	5,23	4,06	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w	ryczałt	4,37

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			przeciwcukrzycowy - metformina							przebiegu cukrzycy		
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,97	3,21	3,75	5,23	4,06	<2>Zespół policystyczny jajników		30%	2,39
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,93	6,40	6,94	9,46	8,12	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,54
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,93	6,40	6,94	9,46	8,12	<2>Zespół policystyczny jajników		30%	3,78
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,93	8,56	9,10	12,65	12,17	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,68

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,93	8,56	9,10	12,65	12,17	<2>Zespół policystyczny jajników		30%	4,13
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,55	18,95	20,09	26,55	26,55	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,55	18,95	20,09	26,55	26,55	<2>Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	7,97

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,39	4,74	5,28	7,49	6,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,79
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,79	9,49	10,07	14,03	13,80	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,43
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	13,50	14,58	15,45	20,67	20,67	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	28,50	30,78	32,63	37,04	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	24,01

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,85	7,40	7,94	9,42	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,56
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,25	15,39	16,32	18,84	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,92
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,28	11,10	11,77	13,77	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,88
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	21,37	23,08	24,46	28,01	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	19,04

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	18,90	20,41	21,63	28,63	28,63	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,00	21,60	22,90	29,90	29,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,29	5,71	6,25	8,77	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,85
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,40	10,15	10,76	15,17	15,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,35	11,18	11,85	16,26	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,23
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,59	16,84	17,85	23,73	23,73	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,51	3,79	4,33	5,81	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,46
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,51	3,79	4,33	5,81	4,06	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	2,67

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,02	7,58	8,12	10,64	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,15
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,02	7,58	8,12	10,64	8,12	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	4,46
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,89	5,28	5,82	8,03	6,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,90
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,69	10,47	11,09	15,05	13,80	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,01

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,54	15,70	16,64	21,86	20,69	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,73
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,65	11,50	12,19	14,71	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,79
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	21,30	23,00	24,39	28,80	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	15,77
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,79	7,33	7,87	9,35	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,49

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	13,58	14,67	15,54	18,06	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,14
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,37	22,00	23,32	26,87	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	17,90
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,25	8,91	9,45	11,45	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,56
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,50	17,82	18,89	22,44	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,47

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,05	4,37	4,91	7,43	7,43	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,17	2,34	2,88	4,36	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,50
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,44	3,72	4,26	6,47	6,47	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,12	21,73	23,04	30,04	30,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,03	5,43	5,97	8,49	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,57
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,06	10,86	11,51	15,92	15,92	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,09	16,30	17,28	23,16	23,16	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,53	2,73	3,27	4,75	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,89

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,03	5,43	5,97	8,49	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,57
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,10	18,47	19,58	26,04	26,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,55	9,23	9,78	13,74	13,74	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,83	13,86	14,69	19,91	19,91	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,62	15,79	16,74	21,15	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,12
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,31	7,89	8,43	10,95	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,03
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,97	11,85	12,56	16,11	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,14
Metformini hydrochloridu m	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,70	22,36	23,70	30,70	30,70	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,53	16,77	17,78	23,66	23,66	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,36	11,19	11,86	16,27	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,24
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,77	8,39	8,93	12,48	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,51
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,66	19,07	20,22	26,68	26,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	13,25	14,31	15,17	20,39	20,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	41,40	44,71	47,39	54,39	32,46	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	28,33
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,35	11,18	11,85	14,37	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,45
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	21,63	23,36	24,76	29,17	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,14

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,36	5,79	6,33	7,81	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,95
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	31,05	33,53	35,54	41,42	24,35	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	21,87
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,76	8,38	8,92	10,92	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,03
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,77	11,63	12,33	14,85	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,93

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	21,54	23,26	24,66	29,07	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,04
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,35	5,78	6,32	7,80	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,94
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,70	11,56	12,25	14,77	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,85
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,07	8,72	9,26	11,26	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,37

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,14	17,43	18,48	22,03	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,06
Metformini hydrochloridu m	Zenofofor, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	18,90	20,41	21,63	28,63	28,63	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridu m	Zenofofor, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,73	5,11	5,65	8,17	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,25
Metformini hydrochloridu m	Zenofofor, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,45	10,21	10,82	15,23	15,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,18	15,31	16,23	22,11	22,11	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,45	10,21	10,82	15,23	15,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,36	2,55	3,09	4,57	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,71
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,73	5,11	5,65	8,17	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,25

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,09	7,66	8,20	11,75	11,75	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,07	17,36	18,39	24,85	24,85	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,02	4,34	4,88	7,09	6,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,39
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,03	8,67	9,21	13,17	13,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,05	13,01	13,79	19,01	19,01	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,60	9,29	9,85	12,37	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,45
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,20	18,58	19,69	24,10	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,07
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,30	4,64	5,18	6,66	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,80

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,60	9,29	9,85	12,37	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,45
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,45	6,97	7,51	9,51	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,62
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,90	13,93	14,76	18,31	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,34
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,00	5,40	5,94	8,46	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,54

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,70	9,40	9,96	14,37	14,37	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,15	13,12	13,91	19,79	19,79	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,40	2,59	3,13	4,61	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,75
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,35	4,70	5,24	7,76	7,76	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,08	6,57	7,11	10,66	10,66	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,00	4,32	4,86	7,07	6,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,37
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,50	8,10	8,64	12,60	12,60	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,33	11,16	11,83	17,05	17,05	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,32	12,23	12,96	15,48	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,56
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	23,86	25,77	27,31	31,72	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	18,69
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,70	22,36	23,70	28,11	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	15,08
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,29	6,79	7,33	8,81	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,95

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,91	12,86	13,63	16,15	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,23
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,64	16,89	17,91	21,46	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	12,49
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,97	9,69	10,27	12,27	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,38
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,42	18,81	19,95	23,50	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	14,53

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,62	15,79	16,74	21,15	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,12
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,31	7,89	8,43	10,95	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,03
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,97	11,85	12,56	16,11	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,14
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,65	22,30	23,64	30,64	30,64	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,65	22,30	23,64	30,64	30,64	<2>Zespół policystyczny jajników; <3>Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ścisłej przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	9,19
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,23	5,65	6,19	8,71	8,12	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,79
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,23	5,65	6,19	8,71	8,12	<2>Zespół policystyczny jajników		30%	3,03
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu	10,97	11,85	12,56	16,97	16,23	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w	ryczałt	3,94

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			przeciwcukrzycowym - metformina							przebiegu cukrzycy		
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,97	11,85	12,56	16,97	16,23	<2>Zespół policystyczny jajników		30%	5,61
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,87	17,14	18,17	24,05	24,05	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,87	17,14	18,17	24,05	24,05	<2>Zespół policystyczny jajników		30%	7,22
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,32	11,15	11,82	16,23	16,23	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,32	11,15	11,82	16,23	16,23	<2>Zespół policystycznych jajników; <3>Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	4,87
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,97	3,21	3,75	5,23	4,06	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,37
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,97	3,21	3,75	5,23	4,06	<2>Zespół policystycznych jajników		30%	2,39

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,93	6,40	6,94	9,46	8,12	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,54
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,93	6,40	6,94	9,46	8,12	<2>Zespół policystyczny jajników		30%	3,78
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,93	8,56	9,10	12,65	12,17	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,68
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,93	8,56	9,10	12,65	12,17	<2>Zespół policystyczny jajników		30%	4,13

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,55	18,95	20,09	26,55	26,55	<1>Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,55	18,95	20,09	26,55	26,55	<2>Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	7,97
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,39	4,74	5,28	7,49	6,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,79
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,79	9,49	10,07	14,03	13,80	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,43

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	13,50	14,58	15,45	20,67	20,67	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	28,50	30,78	32,63	37,04	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	24,01
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,85	7,40	7,94	9,42	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,56
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,25	15,39	16,32	18,84	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,92

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,28	11,10	11,77	13,77	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	10,88
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	21,37	23,08	24,46	28,01	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	19,04
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	18,90	20,41	21,63	28,63	28,63	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,00	21,60	22,90	29,90	29,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,29	5,71	6,25	8,77	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,85
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,40	10,15	10,76	15,17	15,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,35	11,18	11,85	16,26	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,23
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,59	16,84	17,85	23,73	23,73	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,51	3,79	4,33	5,81	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,46
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,51	3,79	4,33	5,81	4,06	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi		30%	2,67
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,02	7,58	8,12	10,64	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,15
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,02	7,58	8,12	10,64	8,12	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie		30%	4,46

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi			
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,89	5,28	5,82	8,03	6,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,90
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,69	10,47	11,09	15,05	13,80	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,01
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,54	15,70	16,64	21,86	20,69	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,73
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym	10,65	11,50	12,19	14,71	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,79

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	21,30	23,00	24,39	28,80	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	15,77
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,79	7,33	7,87	9,35	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,49
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	13,58	14,67	15,54	18,06	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,14
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,37	22,00	23,32	26,87	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	17,90

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,25	8,91	9,45	11,45	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,56
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,50	17,82	18,89	22,44	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,47
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,05	4,37	4,91	7,43	7,43	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,17	2,34	2,88	4,36	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,50

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,44	3,72	4,26	6,47	6,47	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,12	21,73	23,04	30,04	30,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,03	5,43	5,97	8,49	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,57
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,06	10,86	11,51	15,92	15,92	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,09	16,30	17,28	23,16	23,16	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,53	2,73	3,27	4,75	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,89
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,03	5,43	5,97	8,49	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,57
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,10	18,47	19,58	26,04	26,04	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,55	9,23	9,78	13,74	13,74	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,83	13,86	14,69	19,91	19,91	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,62	15,79	16,74	21,15	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,12
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,31	7,89	8,43	10,95	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,03

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,97	11,85	12,56	16,11	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,14
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	20,70	22,36	23,70	30,70	30,70	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,53	16,77	17,78	23,66	23,66	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,36	11,19	11,86	16,27	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,24

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,77	8,39	8,93	12,48	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,51
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,66	19,07	20,22	26,68	26,68	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	13,25	14,31	15,17	20,39	20,39	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	41,40	44,71	47,39	54,39	32,46	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	28,33

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,35	11,18	11,85	14,37	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,45
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	21,63	23,36	24,76	29,17	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,14
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,36	5,79	6,33	7,81	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,95
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	31,05	33,53	35,54	41,42	24,35	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	21,87

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,76	8,38	8,92	10,92	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,03
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,77	11,63	12,33	14,85	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,93
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	21,54	23,26	24,66	29,07	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	16,04
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,35	5,78	6,32	7,80	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,94

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,70	11,56	12,25	14,77	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,85
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,07	8,72	9,26	11,26	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	8,37
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,14	17,43	18,48	22,03	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	13,06
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym	18,90	20,41	21,63	28,63	28,63	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Zenofofor, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,73	5,11	5,65	8,17	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,25
Metformini hydrochloridu m	Zenofofor, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,45	10,21	10,82	15,23	15,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridu m	Zenofofor, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,18	15,31	16,23	22,11	22,11	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridu m	Zenofofor, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,45	10,21	10,82	15,23	15,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,36	2,55	3,09	4,57	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,71
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,73	5,11	5,65	8,17	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,25
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,09	7,66	8,20	11,75	11,75	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,07	17,36	18,39	24,85	24,85	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,44

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,02	4,34	4,88	7,09	6,90	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,39
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,03	8,67	9,21	13,17	13,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,05	13,01	13,79	19,01	19,01	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym	8,60	9,29	9,85	12,37	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,45

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,20	18,58	19,69	24,10	16,23	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	11,07
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,30	4,64	5,18	6,66	4,06	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	5,80
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,60	9,29	9,85	12,37	8,12	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	7,45
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,45	6,97	7,51	9,51	6,09	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	6,62

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			owym - metformina									
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,90	13,93	14,76	18,31	12,17	Cukrzyca	zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy	ryczałt	9,34
Metformina – D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)												
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	uwalnianiu, 500 mg											
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl.	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	powł., 1000 mg											
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformin Medreg, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformina – G 1. Leki wytwarzane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej albo takie, do których wytworzenia wykorzystano substancję czynną wytworzoną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (art. 6 ust. 2a pkt 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych)												
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Dapagliflozyna – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Dapagliflozynu m	Daforbis, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flocyny	54,00	58,32	61,82	73,45	73,45	Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c ≥7% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym		30%	22,04

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%);			
Dapagliflozyna	Diaflox, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	54,00	58,32	61,82	73,45	73,45	Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c		30%	19,84

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									≥7% 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 i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; Przewlekła niewydolność			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%);			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dapagliflozyna	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	119,13	128,66	136,38	148,01	73,45	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet,		30%	96,60

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m ² , albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.			
Dapagliflozyna – D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)												
Dapagliflozyny m	Daforbis, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Dapagliflozyny m	Diaflox, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Dapagliflozyny m	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Dapagliflozyna – G 1. Leki wytwarzane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej albo takie, do których wytworzenia wykorzystano substancję czynną wytworzoną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (art. 6 ust. 2a pkt 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych)												
Dapagliflozyny m	Diaflox, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Empagliflozyna – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Empagliflozyny m	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	251.0, Doustne leki	117,00	126,36	133,94	145,16	68,55	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów		30%	97,18

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			przeciwcukrzycowe - flozyny						stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze,			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									palenie tytoniu, otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: – eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m ² do < 45 ml/min/1,73 m ² , stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub – eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m ² do < 90 ml/min/1,73 m ² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.			
Empagliflozyna	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	250,71	270,77	287,01	302,64	146,90	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ 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		30%	199,81

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									poniżej: wiek ≥55 lat dla mężczyzn i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub – pomimo zastosowania			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: – eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m ² do < 45 ml/min/1,73 m ² , stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub – eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m ² do < 90 ml/min/1,73 m ² oraz albuminurią lub			

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.			
Empagliflozyna – D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)												
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Kanagliflozyna – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	125,35	135,38	143,50	155,13	73,45	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		30%	103,72

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									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			
Kanagliflozyna – D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)												
Canagliflozyna	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.
Pochodne sulfonilomocznika – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	8,00	8,64	9,18	12,19	9,88	Cukrzyca		ryczałt	5,51
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	8,00	8,64	9,18	12,19	9,88	Cukrzyca		ryczałt	5,51

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			sulfonilomocznika									
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	7,90	8,53	9,07	11,23	6,58	Cukrzyca		ryczałt	7,85
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	8,00	8,64	9,18	12,19	9,88	Cukrzyca		ryczałt	5,51
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	19,25	20,79	22,04	25,05	9,88	Cukrzyca		ryczałt	16,53
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	12,25	13,23	14,03	17,04	9,88	Cukrzyca		ryczałt	10,36
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,79	11,65	12,36	15,37	9,88	Cukrzyca		ryczałt	8,69
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu	90 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe -	16,18	17,47	18,52	22,72	14,81	Cukrzyca		ryczałt	12,71

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	ym uwalnianiu, 30 mg		pochodne sulfonilomocznika									
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,79	11,65	12,36	15,37	9,88	Cukrzyca		ryczałt	8,69
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,57	23,30	24,69	29,80	19,75	Cukrzyca		ryczałt	16,45
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	17,62	19,03	20,17	24,37	14,81	Cukrzyca		ryczałt	14,36
Gliclazidum	Gliclazide Medreg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	8,00	8,64	9,18	12,19	9,88	Cukrzyca		ryczałt	5,51
Gliclazidum	Gliclazide Medreg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	16,00	17,28	18,32	23,43	19,75	Cukrzyca		ryczałt	10,08
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,72	11,58	12,27	15,28	9,88	Cukrzyca		ryczałt	8,60

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	ym uwalnianiu, 60 mg		owe - pochodne sulfonilomocznika									
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,50	23,22	24,61	29,72	19,75	Cukrzyca		ryczałt	16,37
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	8,10	8,75	9,29	12,30	9,88	Cukrzyca		ryczałt	5,62
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	8,86	9,57	10,14	13,15	9,88	Cukrzyca		ryczałt	6,47
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	16,20	17,50	18,54	23,65	19,75	Cukrzyca		ryczałt	10,30
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	4,13	4,46	5,00	6,73	4,94	Cukrzyca		ryczałt	4,99
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki	7,15	7,72	8,26	11,27	9,88	Cukrzyca		ryczałt	4,59

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika									
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	11,50	12,42	13,17	17,37	14,81	Cukrzyca		ryczałt	7,36
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	11,00	11,88	12,59	17,70	17,70	Cukrzyca		ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	3,59	3,88	4,42	6,15	4,94	Cukrzyca		ryczałt	3,97
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	7,27	7,85	8,39	11,40	9,88	Cukrzyca		ryczałt	4,25
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,69	11,55	12,24	16,44	14,81	Cukrzyca		ryczałt	5,79

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	12,79	13,81	14,64	19,75	19,75	Cukrzyca		ryczałt	5,76
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	2,75	2,97	3,51	5,24	4,94	Cukrzyca		ryczałt	3,50
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	5,50	5,94	6,48	9,49	9,49	Cukrzyca		ryczałt	3,20
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	8,25	8,91	9,45	13,65	13,65	Cukrzyca		ryczałt	4,80
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,95	11,83	12,54	17,65	17,65	Cukrzyca		ryczałt	6,40
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	16,70	18,04	19,12	25,86	25,86	Cukrzyca		ryczałt	9,60

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			sulfonilomocznika									
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	2,52	2,72	3,26	4,99	4,94	Cukrzyca		ryczałt	3,25
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	5,16	5,57	6,11	9,12	9,12	Cukrzyca		ryczałt	3,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	7,11	7,68	8,22	12,42	12,42	Cukrzyca		ryczałt	4,80
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,00	10,80	11,45	16,56	16,56	Cukrzyca		ryczałt	6,40
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	16,49	17,81	18,88	25,62	25,62	Cukrzyca		ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe -	9,00	9,72	10,30	12,03	4,94	Cukrzyca		ryczałt	9,26

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			pochodne sulfonilomocznika									
Pochodne sulfonilomocznika – G 1. Leki wytwarzane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej albo takie, do których wytworzenia wykorzystano substancję czynną wytworzoną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (art. 6 ust. 2a pkt 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych)												
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.	j.w.

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i rekomendowana terapia przeciwhiperglikemiczna u pacjentów z cukrzycą [wytyczne PTD 2025]	24
Rysunek 2. Ocena ryzyka u pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie obecności miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) / zaawansowanego uszkodzenia narządowego (TOD) oraz 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowanego przy użyciu SCORE2-Diabetes [wytyczne ESC 2023]	25
Rysunek 3. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bez chorób współistniejących [wytyczne AACE 2023]	29
Rysunek 4. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ryzykiem sercowo-naczyniowym [wytyczne AACE 2023]	30
Rysunek 5. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 [wytyczne CDA 2024]	34
Rysunek 6. Algorytm farmakoterapii w cukrzycy typu 2 [wytyczne Australian Diabetes Society 2024]	36

10. Spis tabel

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne a proponowany zapis refundacyjny – definicja populacji docelowej dla leku Diafrix Combo w cukrzycy typu 2	13
Tabela 2. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2	15
Tabela 3. Zestawienie powikłań w przebiegu cukrzycy typu 2	19
Tabela 4. Liczba przypadków, zgonów i DALY związanych z cukrzycą typu 2 w 2019 r. oraz procentowa zmiana wskaźników standaryzowanych względem wieku na 100 000 mieszkańców [dane GBD na lata 1990–2019]	21
Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy insulinozależnej (ICD-10: E11) wg danych NFZ wraz z udziałem procentowym w populacji ogólnej	21
Tabela 6. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 [wytyczne ESC 2023]	23
Tabela 7. Spis odnalezionych wytycznych klinicznych	23
Tabela 8. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu cukrzycy typu 2	23
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Diafrix Combo (dapagliflozyna + metformina)	39
Tabela 10. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu Diafrix Combo	43
Tabela 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	44
Tabela 12. Rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2	45
Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu złożonego Xigduo (dapagliflozyna + metformina)	49
Tabela 14. Zestawienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator	52
Tabela 15. Analiza technologii opcjonalnych dla populacji obecnie refundowanej – z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	62
Tabela 16. Analiza technologii opcjonalnych dla populacji obecnie refundowanej – leczeni dapagliflozyną i metforminą w oddzielnych tabletkach	64
Tabela 17. Analiza technologii opcjonalnych dla populacji obecnie nierefundowanej – niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego (bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego)	66
Tabela 18. Analiza technologii opcjonalnych dla populacji obecnie nierefundowanej – z przewlekłą chorobą nerek	68
Tabela 19. Klasyfikacja doniesień naukowych na podstawie Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 [AOTMiT 2016]	75
Tabela 20. Kontekst kliniczny według schematu PICO(S)	76

11. Bibliografia

1. Association, A.D., *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2004. **27**(suppl_1): p. s5-s10.
2. Sacks, D.B., et al., *Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus*. Clin Chem, 2023. **69**(8): p. 808-868.
3. RSK. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10*. 2025; Available from: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/>.
4. Filipek, B., *Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy*. Farm Pol, 2009. **65**(6): p. 425-438.
5. Lair, B., et al., *Novel Insights and Mechanisms of Lipotoxicity-Driven Insulin Resistance*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(17).
6. Committee, A.D.A.P.P., *2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025*. Diabetes Care, 2024. **48**(Supplement_1): p. S27-S49.
7. Deshpande, A.D., M. Harris-Hayes, and M. Schootman, *Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications*. Phys Ther, 2008. **88**(11): p. 1254-64.
8. WHO. *ICD-10 Version: 2019*. 2019; Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E10-E14>.
9. Jacek Sieradzki, M.S., Ewa Płaczkiwicz-Jankowska, *Cukrzyca, Interna Szczeklika, portal Medycyna Praktyczna*: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. 2025.
10. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą - 2025. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. Current Topics in Diabetes, 2025. **5**(1).
11. Farmaki, P., et al., *Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus*. Curr Cardiol Rev, 2020. **16**(4): p. 249-251.
12. Blin, P., et al., *Cardiovascular and renal diseases in type 2 diabetes patients: 5-year cumulative incidence of the first occurred manifestation and hospitalization cost: a cohort within the French SNDS nationwide claims database*. Cardiovascular Diabetology, 2024. **23**(1): p. 22.
13. WHO, *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation*. 2006.
14. Prentki, M. and C.J. Nolan, *Islet beta cell failure in type 2 diabetes*. J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 1802-12.
15. Davies, M.J., et al., *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care, 2022. **45**(11): p. 2753-2786.
16. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. Bmj, 2000. **321**(7258): p. 405-12.
17. Fox, C.S., et al., *Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2015. **38**(9): p. 1777-803.

18. Forbes, J.M. and M.E. Cooper, *Mechanisms of diabetic complications*. Physiol Rev, 2013. **93**(1): p. 137-88.
19. Federation), I.I.D., *IDF Diabetes Atlas 11th Edition - 2025*. 2025.
20. Jalilian, H., et al., *Prevalence of type 2 diabetes complications and its association with diet knowledge and skills and self-care barriers in Tabriz, Iran: A cross-sectional study*. Health Sci Rep, 2023. **6**(2): p. e1096.
21. Stafford, L.K., et al., *Global, regional, and national cascades of diabetes care, 2000–23: a systematic review and modelling analysis using findings from the Global Burden of Disease Study*. The Lancet Diabetes & Endocrinology.
22. Xie, D., et al., *Global regional, and national burden of type 2 diabetes attributable to dietary factors from 1990 to 2021*. Scientific Reports, 2025. **15**(1): p. 13278.
23. Safiri, S., et al., *Prevalence, Deaths and Disability-Adjusted-Life-Years (DALYs) Due to Type 2 Diabetes and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 838027.
24. NFZ, *NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii*. 2019.
25. Ministerstwo Zdrowia, *Analizy problemów zdrowotnych: Cukrzyca*, https://analizy.mz.gov.pl/app/cukrzyca_pl. 2018.
26. Termedia *Prawie 8 mln Polaków ma cukrzycę lub stan przedcukrzycowy*, <https://www.termedia.pl/diabetologia/Prawie-8-mln-Polakow-ma-cukrzyce-lub-stan-przedcukrzycowy,58914.html#:~:text=%E2%80%9320Na%20cukrzyc%C4%99%20choruje%20oko%C5%82o%203,Kowalska%2C%20prezes%20Polskiego%20Towarzystwa%20Diabetologicznego>. 2024.
27. Rzecznik Praw Dziecka RPD pyta resort zdrowia o dzieci z cukrzycą, <https://brpd.gov.pl/2024/09/13/rpd-pyta-resort-zdrowia-o-dzieci-z-cukrzyca/>. 2024.
28. AOTMiT, *AWA Forxiga Nr: OT.423.0.15.2024*. 2025.
29. Wojtasiński, Z. *Coraz większa zachorowalność na cukrzycę w Polsce*, <https://www.mp.pl/cukrzyca/aktualnosci/173001,coraz-wieksza-zachorowalnosc-na-cukrzyce-w-polsce>. Medycyna Praktyczna, 2017.
30. Marx, N., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes*. Eur. Heart J., 2023. **44**(39): p. 4043-4140.
31. Committee, A.D.A.P.P., *9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026*. Diabetes Care 2026;49(Suppl. 1):S183–S215.
32. Samson, S.L., et al., *American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update*. Endocrine Practice, 2023. **29**(5): p. 305-340.
33. NICE, *Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]*. 2026.
34. Baiju R. Shah MD, F., PhD; Harpreet S. Bajaj MD, MPH, FACE; Sonia Butalia MD, FRCP, MSc; Kaberi Dasgupta MD, CM, MSc; Dean T. Eurich BSP, PhD; Rahul Jain MD, CCFP, MScCH; Karen Leung MD, MSc, CCFP(COE); Kerry Mansell BSP, PharmD, MBA; Scot Simpson BSP, PharmD, MSc, *Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2024 Update*. Can J Diabetes 2018, 2024. **42**.

35. Australian Diabetes Society, *Australian Type 2 Diabetes Glycaemic Management Alghoritm*. 2024.
36. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaflix Combo*.
37. *Zmiana nazwy produktu leczniczego z RASKAL 5 mg/850 mg na Diaflix Combo*. Nr procedury: PL/H/1076/001/IB/002.
38. Combo, Z.n.p.l.z.R.m.m.n.D., *Zmiana nazwy produktu leczniczego z RASKAL 5 mg/1000 mg na Diaflix Combo*. Nr procedury: PL/H/1076/002/IB/002.
39. AOTMiT, *Rekomendacja nr 110/2013 do zlecenia 144/2013*. 2013.
40. AOTMiT, *Rekomendacja nr 2/2015 do zlecenia 240/2014*. 2015.
41. AOTMiT, *Rekomendacja 29/2019 do zlecenia 36/2019*. 2019.
42. AOTMiT, *Rekomendacja 67/2020 do zlecenia 68/2020*. 2020.
43. AOTMiT, *Rekomendacja 126/2023 do zlecenia 105/2023*. 2023.
44. AOTMiT, *Rekomendacja nr 7/2025 do zlecenia 176/2024*. 2025.
45. AOTMiT, *Rekomendacja nr 17/2026 do zlecenia 197/2025*. 2026.
46. NICE, *Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes*. 2013.
47. NICE, *Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes*. 2016.
48. Consortium, T.S.M., *Xigduo*. 2014.
49. AWTC. <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-metformin-xigduo/>.
50. HAS, *Transparency committee summary XIGDUO, Reevaluation*. 2020.
51. IQWiG, *Dapagliflozin/metformin – Addendum to Commission A19-52*. 2019.
52. G-BA, *Xigduo*. 2019.
53. PBAC, *SGLT2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes*. 2024.
54. PTAC, *PTAC meeting 2016*. 2016.
55. CADTH, *Xigduo*. 2016.
56. CADTH, *Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. Streamlined Drug Class Review*. 2024.
57. AOTMiT, *Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0*. 2016.
58. MZ, O., *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. (Dz. U. z 2026 r. poz. 19)*.
59. ChPL, *Forxiga*, data dostępu: 29.04.2026.
60. ChPL, *Invokana*, data dostępu: 08.10.2025.
61. ChPL, *Jardiance*, data dostępu: 06.10.2025.
62. ChPL, *Ozempic*, data dostępu: 08.10.2025.
63. ChPL, *Ansifora*, data dostępu: 08.10.2025.
64. ChPL, *Pioglitazone Accord*, data dostępu: 08.10.2025.
65. ChPL, *Symglic*, data dostępu: 08.10.2025.
66. ChPL, *Formetic*, data dostępu: 08.10.2025.

67. ChPLKerendia, *data dostępu: 06.10.2025.*
68. ChPL, GensulinM, *data dostępu: 08.10.2025.*
69. ChPL, Xigduo, *data dostępu: 29.04.2026.*
70. EMA, *Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention (EMA/CHMP/EWP/311890/2007).* 2008.
71. Wiviott, S.D., et al., *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.* The New England journal of medicine, 2019. **380**(4): p. 347-357.