Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2026 z dnia 26 października 2026 roku w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych z grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych tj. cukrzyca typu 2 u dorosłych w przypadkach innych niż wskazane w ChPL

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych z grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) tj. cukrzyca typu 2 u dorosłych w przypadkach innych niż wskazane w ChPL.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych produktów leczniczych z grupy limitowej 258.0: Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: cukrzyca typu 2 u dorosłych w przypadkach innych niż wskazane w ChPL.

Powyższe rozszerzenie wskazania będzie dotyczyć głównie stosowania inhibitorów DPP-4 (gliptyn) w skojarzeniu z nowszymi grupami leków, przede wszystkim z inhibitorami SGLT2 (flozynami) oraz stosowania inhibitorów DPP-4 w monoterapii u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą (bez konieczności spełnienia wymogu przeciwskazań lub nietolerancji metforminy).

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 – postępująca utrata zdolności komórek beta trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny z towarzyszącą insulinoopornością.

Inhibitory DPP-4 to doustne leki hipoglikemizujące, które blokują dipeptydylopeptydazę 4 obniżając stężenie glukagonu poprzez zwiększenie

stężenia GLP-1 i GIP, co zwiększa wydzielanie insuliny, zwalnia opróżnianie żołądka i w rezultacie obniża glikemię.

<u>Dowody naukowe</u>

Do analizy włączono przegląd systematyczny Jimoh 2026, przeglądy systematyczne z metaanalizą Saleem 2026 i Kim 2025, metaanalizę sieciową Choi 2025 oraz randomizowane badanie kliniczne VERIFY (Matthews 2019).

Dostępne dowody wskazują, że inhibitory DPP-4 stosowane we wczesnej cukrzycy typu 2 skutecznie poprawiają kontrolę glikemii, szczególnie jako element terapii skojarzonej. W badaniu VERIFY (Matthews 2019) wykazano, że rozpoczęcie leczenia od skojarzenia wildagliptyny z metforminą istotnie zmniejszało ryzyko niepowodzenia leczenia, wydłużało czas utrzymania kontroli glikemii oraz ograniczało ryzyko wtórnego niepowodzenia terapii w porównaniu z klasyczną strategią rozpoczynania leczenia od samej metforminy. Jednocześnie nie obserwowano zwiększenia częstości działań niepożądanych ani hipoglikemii.

Wnioski te są zgodne z wynikami przeglądu systematycznego Jimoh 2026, w którym wykazano, że terapia skojarzona metforminą i inhibitorem DPP-4 u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 prowadzi do dodatkowej redukcji HbA1c oraz poprawy kontroli glikemii na czczo i po posiłku w porównaniu z monoterapią metforminą. Mimo, że skuteczność taka jest mniejsza niż obserwowana dla inhibitorów SGLT2 lub agonistów receptora GLP-1, terapia ta zachowuje korzystny profil bezpieczeństwa i bardzo niskie ryzyko hipoglikemii.

W odniesieniu do terapii skojarzonej inhibitorów DPP-4 z inhibitorami SGLT2 wyniki przeglądów Saleem 2026 oraz Kim 2025 były spójne. Dodanie inhibitora SGLT2 do inhibitora DPP-4 prowadziło do większej redukcji HbA1c, większego odsetka pacjentów osiągających cele terapeutyczne, większej redukcji glikemii na czczo oraz większego zmniejszenia masy ciała w porównaniu z monoterapią inhibitorem DPP-4. Korzyści te uzyskiwano bez istotnego wzrostu ryzyka hipoglikemii, ciężkich działań niepożądanych lub całkowitej liczby działań niepożądanych. Jedynym konsekwentnie obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększone ryzyko zakażeń narządów płciowych związane z obecnością inhibitora SGLT2 w schemacie leczenia.

Najsilniejszych dowodów dotyczących miejsca terapii DPP-4 w leczeniu początkowym dostarczyła metaanaliza sieciowa Choi 2025. Spośród analizowanych strategii leczenia cukrzycy typu 2, skojarzenie metforminy z inhibitorem DPP-4 należało do najskuteczniejszych schematów pod względem redukcji HbA1c. Jednocześnie nie wykazano zwiększonego ryzyka działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych ani hipoglikemii.

Łącznie dostępne dowody wskazują, że inhibitory DPP-4 są skutecznymi i dobrze tolerowanymi lekami przeciwcukrzycowymi o bardzo niskim ryzyku hipoglikemii. Największe korzyści kliniczne uzyskuje się podczas stosowania ich w terapii skojarzonej, zwłaszcza z metforminą lub inhibitorami SGLT2. Wczesne

zastosowanie terapii opartej na inhibitorze DPP-4 i metforminie może zapewniać bardziej trwałą kontrolę glikemii niż strategia sekwencyjna, natomiast połączenie inhibitora DPP-4 z inhibitorem SGLT2 umożliwia dodatkową poprawę parametrów metabolicznych i redukcję masy ciała bez istotnego pogorszenia profilu bezpieczeństwa.

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych: wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2026), amerykańskie zalecenia American Diabetes Association (ADA 2026), wspólny konsensus American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD 2026) oraz brytyjskie wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE NG28, aktualizacja 2026).

We wszystkich wytycznych inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna i saksagliptyna) są uznawane za skuteczną i dobrze tolerowaną grupę leków przeciwcukrzycowych, zapewniającą umiarkowane obniżenie stężenia HbA1c przy bardzo niskim ryzyku hipoglikemii oraz neutralnym wpływie na masę ciała. Inhibitory DPP-4 mogą być rozważane zwłaszcza u pacjentów wymagających leczenia o niskim ryzyku hipoglikemii, neutralnym wpływie na masę ciała oraz dobrym profilu tolerancji, w szczególności u osób starszych lub obciążonych wielochorobowością.

Wytyczne nie zawierają bezpośredniego zalecenia mówiącego, że inhibitor DPP-4 powinien być inicjowany rutynowo niezależnie od możliwości stosowania metforminy. Nie wskazują również inhibitorów DPP-4 jako preferowanej terapii pierwszego wyboru u pacjentów bez przeciwwskazań do metforminy. Niemniej jednak inhibitory DPP-4 są wymieniane w wytycznych jako jedna z dostępnych klas leków przeciwcukrzycowych w ramach zindywidualizowanej strategii terapeutycznej, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym, co może wskazywać, że zastosowanie inhibitorów DPP-4 nie jest ograniczone wyłącznie do sytuacji nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy.

Wytyczne dopuszczają stosowanie inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z inhibitorami SGLT2 (m.in. dapagliflozyną, empagliflozyną, kanagliflozyną i ertugliflozyną). Dla większości grup pacjentów jako leczenie początkowe rekomenduje się metforminę + inhibitor SGLT2, a DPP-4 pojawia się zwykle jako lek dodawany w kolejnym etapie leczenia (ADA 2026, ADA/EASD 2026, PTD 2026, NICE 2026). Połączenie inhibitora DPP-4 z inhibitorem SGLT2 wykorzystuje komplementarne mechanizmy działania obu klas leków, umożliwiając dodatkową poprawę kontroli glikemii przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa i niskiego ryzyka hipoglikemii (ADA 2026, ADA/EASD 2026). Takie leczenie może być szczególnie przydatne u pacjentów starszych, z podwyższonym ryzykiem hipoglikemii oraz u osób preferujących terapię doustną (ADA/EASD 2026, PTD 2026).

Szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania leczenia skojarzonego inhibitorem DPP-4 z inhibitorem SGLT2 znajdują się w wytycznych NICE 2026. Wytyczne rekomendują stosowanie terapii DPP-4i + SGLT2i u pacjentów z PChN i eGFR 20-29 ml/min/1,73 m². Zalecenia jednoznacznie wskazują stosowanie terapii dwuskładnikowej DPP-4 + SGLT2 bez metforminy (dapagliflozyna + inhibitor DPP-4 lub empagliflozyna + inhibitor DPP-4), co wynika z tego, że przy eGFR <30 ml/min/1,73 m² metformina jest przeciwwskazana.

Stosowanie terapii skojarzonej DPP-4 + SGLT2 wynika też z zaleceń dotyczących sekwencji terapii (dodanie DPP-4 do aktualnej terapii zawierającej SGLT2i i metforminę o przedłużonym uwalnianiu) u pacjentów: bez istotnych chorób współistniejących, z niewydolnością serca, z przewlekłą chorobą nerek (eGFR ≥30 ml/min/1,73 m²), z zespołem kruchości (frailty). NICE umieszcza kombinację SGLT2i + DPP-4i jako standardowy etap intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii początkowej w kilku głównych ścieżkach terapeutycznych.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie zespołem kruchości (frailty), wielochorobowością, ograniczoną oczekiwaną długością życia lub zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, zalecana jest deintensyfikacja leczenia poprzez ograniczenie stosowania leków wiążących się z ryzykiem hipoglikemii, przede wszystkim insuliny oraz pochodnych sulfonylomocznika. U pacjentów w podeszłym wieku wytyczne zalecają preferowanie leków o niskim ryzyku hipoglikemii. W tym kontekście inhibitory DPP-4 są wymieniane jako jedna z opcji terapeutycznych charakteryzujących się korzystnym profilem bezpieczeństwa, podczas gdy ryzyko hipoglikemii jest większe w przypadku insulinoterapii oraz stosowania pochodnych sulfonylomocznika (ADA 2026, ADA/EASD 2026, PTD 2026).

Według wytycznych ADA/EASD 2026 można rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej. Wytyczne przywołują przy tym z wyniki badania VERIFY (Vildagliptin Efficacy in Combination with Metformin for Early Treatment of Type 2 Diabetes), które wskazuje, że takie podejście zapewnia lepszą i trwalszą kontrolę glikemii niż monoterapia, zarówno u osób z cukrzycą o wczesnym początku, jak i u pacjentów, u których choroba rozwinęła się w późniejszym wieku.

Wytyczne ADA 2026 zalecają rozważenie rozpoczęcia leczenia od terapii skojarzonej u pacjentów, których HbA1c przekracza cel terapeutyczny o ≥1,5% oraz podkreślają korzyści płynące z wcześniejszego osiągania celów glikemicznych. Połączenie inhibitora DPP-4 z metforminą stanowi akceptowalną opcję wczesnej terapii dwulekowej, jednak ADA preferuje obecnie leki o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych i nerkowych, przede wszystkim inhibitory SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1.

Według wytycznych PTD 2026 decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana u pacjentów

z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także przy nasilonej hiperglikemii (HbA1c > 8,5%). Wytyczne nie odnoszą się jednak bezpośrednio do stosowania w tych przypadkach schematu DPP-4i + metformina jako preferowany. Jako preferowane terapie wskazane są o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych i nerkowych (inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1). Należy jednak zwrócić uwagę, że w piśmiennictwie do rozdziału wytycznych dotyczącego farmakoterapii znajduje się badanie VERIFY, które oceniało właśnie wildagliptynę + metforminę stosowane od początku leczenia, zamiast sekwencyjnego dodawania leków później.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, ujednolicenie wskazań refundacyjnych dla inhibitorów DPP-4, a także rozszerzenie wskazań o refundację w skojarzeniu z flozynami oraz deintensyfikakcja terapii u chorych powyżej 75 roku życia może dotyczyć ok. 120 tys. pacjentów.

Ujednolicenie wskazań refundacyjnych będzie neutralne dla wydatków budżetu NFZ – ewentualne zmiany będą dotyczyły wyłącznie udziałów poszczególnych technologii w refundacji - zarówno wildagliptyna jak i sitagliptyna posiadają co najmniej jeden produkt leczniczy pozwalający na stosowanie leku w przypadku przeciwwskazań do metforminy.

Deintensyfikacja insulinoterapii u pacjentów powyżej 75 r.ż. może wiązać się z oszczędnościami z perspektywy płatnika sięgającymi ok. 28,53 mln PLN w roku I oraz 81,84 mln w roku II analizy. Głównym czynnikiem generującym oszczędności w tej populacji jest ograniczenie stosowania długodziałających insulin bazalnych i codziennego monitorowania glikemii kosztem wzrostu nakładów na produkty lecznicze zawierające skojarzenie DPP-4+metforminę.

W przypadku populacji stosującej skojarzenie flozyny+DPP-4±MET zamiast skojarzenia flozyny + insuliny bazalne lub sulfonylomocznik stwierdzono oszczędności z perspektywy płatnika wynoszące ok. 16,7 mln PLN w roku I oraz 49,2 mln PLN w roku II analizy. Ponownie – zasadniczy wpływ na oszacowania miało zastąpienie kosztu insulin bazalnych i codziennego monitorowania glikemii wzrostem nakładów na inhibitory DPP-4±MET.

Oszacowane oszczędności wynikające z przeprowadzonych analiz wynoszą z perspektywy płatnika 45,2 mln PLN w roku I oraz 131,1 mln PLN w roku II.

<u>Główne argumenty decyzji</u>:

- *Dowody naukowe.*
- *Rekomendacje kliniczne.*
- *Potencjalne oszczędności dla płatnika.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461), z uwzględnieniem opracowania nr: DRTM.415.6.2026 „Produkty lecznicze z grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4 we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u dorosłych w przypadkach innych niż wskazane w ChPL Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego" data ukończenia: 22 października 2026 r.