

Ocena dostępu do nowoczesnej farmakoterapii (inhibitory SGLT-2, analogi GLP-1) w cukrzycy typu 2 w świetle rekomendacji klinicznych – analiza blisko 2 lata po refundacji

Rekomendacje zmian

INICJATORZY

POLSKIE TOWARZYSTWO
DIABETOLOGICZNE



**POLSKIE
STOWARZYSZENIE
DIABETYKÓW**

PATRONAT



POLSKIE TOWARZYSTWO
MEDYCYNY RODZINNEJ



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH



Rzecznik Praw Pacjenta

KOORDYNATOR
PROJEKTU



LB Medical
Institute

Komitet Sterujący Rady Naukowej:

1. Mgr Anna Śliwińska, prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
2. Prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
3. Dr hab. Maciej Niewada, prezes Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego
4. Prof. Krzysztof Strojek, konsultant krajowy w dziedzinie diabetologii

Rada Naukowa:

1. Mgr Anna Śliwińska, prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
2. Prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
3. Prof. Irina Kowalska, wice prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
4. Dr hab. Maciej Niewada, past prezes Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego
5. Prof. Krzysztof Strojek, konsultant krajowy w dziedzinie diabetologii
6. Prof. Leszek Czupryniak, Warszawski Uniwersytet Medyczny
7. Prof. Maciej Małeck, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, dziekan Wydziału Lekarskiego CM UJ.
8. Prof. Adam Witkowski, prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
9. Prof. Marcin Czech, prezes Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego
10. Prof. Ryszard Gellert, konsultant krajowy w dziedzinie nefrologii
11. Prof. Jarosław Kaźmierczak, Konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii
12. Dr hab. Karolina Kłoda, członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, wiceprzewodnicząca Sekcji Chorób Cywilizacyjnych i Metabolicznych PTMR.
13. Prof. Grzegorz Dzida, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Redakcja Naukowa:

Mgr Marta Domańska, ekspert komunikacji systemu opieki zdrowotnej, Instytut LB Medical

Spis treści

1. Słowo wstępu	3
prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, mgr Anna Śliwińska	
2. Komentarze do raportu	5
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Stojek	
3. Wnioski i rekomendacje zmian w zakresie dostępu do nowoczesnej farmakoterapii cukrzycy w Polsce z perspektywy klinicznej i ekonomicznej	6
Komitet Naukowy pod przewodnictwem Komitetu Sterującego	
4. Podsumowanie raportu.	8
5. Rekomendacje kliniczne stosowania nowoczesnej farmakoterapii (inhibitory SGLT-2 i analogi GLP-1) w cukrzycy typu 2 – zmiana paradygmatu leczenia na przestrzeni lat	15
prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki	
6. Analiza wpływu refundacji nowoczesnej farmakoterapii (iSGLT-2 i aGLP-1) na tempo inicjacji insulinoaterapii i dostępność dla pacjentów względem innych krajów UE i EFTA.	19
dr hab. Maciej Niewada	
7. Ocena rocznej refundacji nowoczesnych terapii w cukrzycy typu 2 w Polsce -badanie ankietowe jakościowe i ilościowe wśród diabetologów i pacjentów	32
IQVIA	
8. Wpływ COVID-19 na dostęp do opieki diabetologicznej i jakość opieki nad chorymi z cukrzycą oraz rokowania pacjentów w cukrzycy typu 2	45
prof. Grzegorz Dzida	
9. Opłata cukrowa a środki na rozszerzenie refundacji nowoczesnych terapii	49
mgr Marta Domańska, prof. Leszek Czupryniak	
10. Analiza NFZ różnicy w częstotliwości zdarzeń sercowo-naczyniowych przy zastosowaniu iSGLT-2 lub aGLP-1 zamiast insuliny w ramach refundacji.	54
dr Michał Seweryn, dr Maciej Niewada	

Wstęp

Anna Śliwińska

Prezes Zarządu Głównego
Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków



Bieżący rok (2021) jest rokiem wyjątkowym, ponieważ niesie za sobą piękny jubileusz 100-lecia odkrycia insuliny. Dzięki temu epokowemu odkryciu cukrzyca zmieniła się z choroby śmiertelnej w chorobę przewlekłą. Świątując tę wyjątkową rocznicę nie możemy jednak zapominać o tym, że obecnie w leczeniu cukrzycy dostępne są – obok insuliny – różnego typu nowoczesne terapie.

Minione 100 lat przyniosło ogromną rewolucję w leczeniu, także cukrzycy. Z rewolucji tej pacjenci powinni móc w pełni korzystać – dla dobra swojego, swoich bliskich i całego społeczeństwa. Przez wiele lat Polska pozostawała w ogonie Unii Europejskiej w zakresie dostępu do przełomowych terapii, które nie tylko pozwalają kontrolować poziom cukru we krwi, ale także zapobiegają groźnym dla zdrowia i życia powikłaniom cukrzycowym. **Wyczekiwana refundacja flozyn (listopad 2019) oraz inkretyn (styczeń 2020) przyniosła prawdziwy przełom. Polscy pacjenci diabetologiczni wreszcie uzyskali dostęp do bezpiecznych leków o udowodnionej skuteczności w redukcji powikłań. Pacjenci docenili ten krok Ministerstwa Zdrowia. Jednocześnie ostatnim kilkunastu miesiącom towarzyszy spory, a właściwie nasilający się niedosyt, ponieważ refundacja dotyczy wąskiej grupy pacjentów. Zdecydowanie większa ich liczba odniosłaby ogromne korzyści zdrowotne ze stosowania tych leków.**

Dobrze kontrolowana cukrzyca, a co za tym idzie brak jej powikłań, to marzenie i cel każdego pacjenta oraz prowadzącego go lekarza. Tym samym, marzeniem i celem każdego pacjenta i lekarza jest mieć do dyspozycji skuteczne ku temu narzędzia. I te narzędzia są, jednakże bez pomocy Państwa w postaci refundacji pozostają nieosiągalne dla większości zainteresowanych. Dlatego też **środowisko pacjentów diabetologicznych postuluje, aby refunda-**

cja nowoczesnych terapii była rozszerzana na kolejne grupy mające wskazania medyczne do ich stosowania.

Gdy pod koniec 2019 i na początku 2020 roku refundacja nowoczesnej farmakoterapii w cukrzycy typu 2 wchodziła w życie, nie wiedzieliśmy o tym, że kolejne miesiące – do dnia dzisiejszego – przyniosą tak wszechogarniające zmiany za sprawą pandemii COVID-19. W dobie koronawirusa nie możemy jednak ani zapomnieć, ani zaniedbać innej pandemii: cukrzycy, pandemii niezakaźnej, z powodu której śmiertelność na świecie wzrosła o 125% w ciągu ostatnich 30 lat. Ten trend da się zahamować, ale bez względu na to musimy mieć w tym celu dostęp do zdobyczy współczesnej nauki, także w postaci nowoczesnych leków. **Rozszerzenie dostępu do flozyn i inkretyn opłaci się wszystkim: pacjentom, ich opiekunom, ich bliższemu i dalszemu otoczeniu, lekarzom, społeczeństwu, Państwu... Dobrze kontrolowany medycznie pacjent to tani pacjent, powikłany pacjent to pacjent drogi, pochłaniający środki wydawane na koszty bezpośrednie (leczenie szpitalne, opieka specjalistyczna itd.) i pośrednie (świadczenia rehabilitacyjne, zasiłki chorobowe itd.). Dlatego środowisko pacjentów apeluje o rozszerzenie refundacji tych terapii.**

Niniejszy raport, stworzony przez wybitnych ekspertów, ma na celu analizę blisko 2 letnich doświadczeń związanych z refundacją flozyn i inkretyn w Polsce oraz przedstawienie rekomendacji dalszych działań w tym zakresie. Mamy ogromną nadzieję, że stanie się on przyczynkiem do wprowadzenia korzystnych zmian dla pacjentów diabetologicznych w naszym kraju.

Dziękuję wszystkim Ekspertom za ogrom pracy włożonej w tę publikację, a Czytelnikom gorąco polecam jej wnikliwą analizę.



Cukrzyca stanowi, nie tylko w liczbach, ogromny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny. Zdecydowana większość chorych na cukrzycę tj. 80-90% populacji z cukrzycą ma rozpoznawany typ 2 schorzenia. Wzrost liczby chorych na cukrzycę typu 2 pozostaje w ścisłej relacji przyczynowo-skutkowej ze wzrostem liczby osób otyłych. Postęp cywilizacyjny i technologiczny sprzyja populacyjnemu przyrostowi masy ciała i dotyczy coraz młodszych grup wiekowych. W Polsce na cukrzycę choruje co najmniej 3 mln populacji, z czego 20% według badania NATPOL nie wie o chorobie. Rejestrowana chorobowość w okresie 2013-2017 rosła każdego roku średnio o 3,7% [Podsumowanie Projektu ROZPOWSZECZENIE CUKRZYCY I KOSZTY NFZ ORAZ PACJENTÓW – A.D. 2017. Ekspertyza przygotowana przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, Komisje ds. oceny epidemiologii cukrzycy w Polsce oraz ds. oceny kosztów cukrzycy i ich uwarunkowań w Polsce Komitetu Zdrowia Publicznego PAN oraz firmę PEX PharmaSequence, Warszawa 2019].

Można prognozować, że pandemia COVID-19 będzie akceleratorem wzrostu zachorowań na cukrzycę. Jeżeli utrzymany będzie taki trend wzrostu rejestrowanej chorobowości cukrzycy w najbliższej dekadzie, wówczas liczba **chorych na cukrzycę w Polsce w roku 2030 przekroczy 4 mln.**

Mimo postępu w zakresie rozpoznawania i leczenia cukrzycy przewlekłe powikłania schorzenia wciąż stanowią istotny i kosztowny problem kliniczny. Rozwój i progresja powikłań neurowaskularnych cukrzycy prowadzi do kalectwa i przedwczesnego zgonu chorych. Retinopatia proliferacyjna i cukrzycowy obrzęk płamki stanowią bezpośrednie zagrożenie utratą widzenia, cukrzycowa choroba nerek prowadzi do niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego, neuropatia może być przyczyną silnych dolegliwości bólowych, pogarsza jakość życia, jest czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu stopy cukrzycowej, zwiększa ryzyko amputacji, złamań i zgonu. **Cukrzyca typu 2 zwiększa 2-4-krotnie ryzyko sercowo-naczyniowe. Według Raportu Narodowego Funduszu Zdrowia z 2019 roku osoby z cukrzycą stanowiły 30-40% pacjentów z niewydolnością nerek, chorobą niedokrwienną serca lub udarem.**

Szczegółnej uwagi w Polsce wymaga kwestia amputacji, których liczba u chorych na cukrzycę wzrosła z 7,3 tys. w roku 2013 do 8,9 tys. w 2018 r. (wzrost o 22%) [Raport NFZ 2019]. **Dane z badania prospektywnego, którym objęto 16 tysięcy Europejczyków chorych na cukrzycę typu 2 wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, wskazują, że w ciągu 2 lat zmarło 7,3%. Dwie trzecie wszystkich zgonów było z przyczyn sercowo-naczyniowych. Istotny wpływ na ryzyko zgonu miało rozpoznanie niewydolności serca** [Franki R. Cardiovascular disease remains leading cause of type 2 diabetes mortality. JACC 2021].

Prewencja przewlekłych powikłań cukrzycy i zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych to kluczowe cele kompleksowej terapii cukrzycy. Zoptymalizowane leczenie cukrzycy nie może być odwlekane, ale efektywnie zastosowane od rozpoznania schorzenia. **Przełomem w farmakoterapii cukrzycy typu 2 było wprowadzenie do terapii dwóch grup leków tj. inhibitorów kontransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) powszechnie nazywanych flozynami oraz analogów glukagonopodobnego peptydu 1 (analogi GLP-1).** Kardio-nefroprotektoryjne działanie tych leków zostało udowodnione w randomizowanych badaniach klinicznych. Pod koniec 2019 roku do refundacji trafiły inhibitory SGLT-2, a na początku 2020 roku pacjenci z cukrzycą typu 2 uzyskali dostęp do analogów GLP-1. Obecnie refundacja dotyczy wąskiej grupy osób i wielu chorych na cukrzycę typu 2 nie ma możliwości stosowania flozyn i analogów GLP-1, mimo jasnych wskazań klinicznych do tych leków.

Mamy nadzieję, że zaprezentowany Raport będzie źródłem cennych danych oraz argumentem, że wprowadzona, w limitowanym zakresie, refundacja nowoczesnych terapii wymaga rozszerzenia w dłuższej perspektywie. Takie działania przyczynią się do poprawy opieki systemowej nad chorymi z cukrzycą typu 2.

Potrzeba inwestycji w zdrowie, aby w bliższej i dalszej przyszłości zredukować koszty zdrowotne, społeczne i ekonomiczne związane z cukrzycą.

Komentarze do raportu

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

konsultant krajowy w dziedzinie diabetologii



Ostatnie 10-lecie przyniosło znaczący postęp w zakresie leczenia cukrzycy typu 2. Do terapii wprowadzono nowe grupy leków, co znacząco poszerzyło liczbę opcji terapeutycznych, umożliwiając indywidualizację terapii. Co więcej, przeprowadzone duże próby klinicznie udokumentowały, że 2 grupy nowych leków – inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1 mają właściwości kardio- i nefroprotektoryjne. Wyniki tych badań spowodowały, że znacząco zmieniło się podejście do leczenia hipoglikemizującego w publikowanych zaleceniach towarzystw naukowych, zarówno krajowych jak i międzynarodowych. Zróżnicowano bowiem ścieżki terapeutyczne w zależności od współistnienia wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań sercowo-naczyniowych bądź afektu

nerkowego. Niezmiennie lekiem I-go wyboru pozostaje metformina, jednakże przy współistnieniu powyższych stanów klinicznych rekomenduje się dołączenie inhibitorów SGLT-2 bądź agonistów GLP-1 bez względu na stopień wyrównania glikemii.

Powikłania sercowo-naczyniowe dotyczą co 3-go chorego z cukrzycą typu 2, co przekłada się na inwalidztwo i skrócenie okresu przeżycia. Według danych pochodzących z badań naukowych stosowanie tych dwóch grup leków znacząco poprawia rokowanie poprzez redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwolnienia progresji cukrzycowej choroby nerek.

prof. dr hab. n. med. Jarosław Kaźmierczak

konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii



Obecnie, największym zagrożeniem dla pacjentów z cukrzycą typu II (DMt2) nie są bezpośrednie następstwa hiperglikemii, ale odległe powikłania sercowo-naczyniowe, nerkowe i oczne. W ciągu ostatnich kilkunastu lat zmieniło się spojrzenie na leki p-cukrzycowe. Istotne jest

nie tylko obniżanie glikemii, ale wręcz na pierwsze miejsce wysuwa się protekcyjne działanie na układ sercowo-naczyniowy i neki. Takie właśnie właściwości posiadają dwie nowe grupy leków: inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1.

Na szczególną uwagę zasługują dwa leki z grupy SGLT2-i: dapagliflozyna i empagliflozyna, które istotnie zmniejszają ryzyko zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) niezależnie od współistnienia DMt2. Leki te są obecnie, wg zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, rekomendowane do stosowania jako leki pierwszego rzutu w HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (klasa IA wskazań).

Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że za ok. 65% wszystkich zgonów wśród pacjentów z DMt2 od-

powiedzialne są schorzenia sercowo-naczyniowe, w tym w istotnym odsetku niewydolność serca.

W tym świetle dostęp do nowoczesnej farmakoterapii cukrzycy i zarazem schorzeń sercowo-naczyniowych i nefrologicznych ma kluczowe znaczenie dla poprawy stanu zdrowia i rokowania pacjentów z DMt2.

Obecne zasady refundacji inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 są całkowicie nieadekwatne do potrzeb pacjentów.

prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert

konsultant krajowy w dziedzinie nefrologii





Każda nieleczona choroba nerek istotnie pogarsza jakość życia i skraca oczekiwany czas przeżycia, niezależnie od płci i wieku. W Polsce przewlekła choroba nerek (PChN) występuje u co najmniej 4,7 miliona dorosłych, czyli u co 6. osoby w wieku ponad 17 lat. Niestety, 90% tych osób nie wie o swojej chorobie z powodu jej niezwykle ubogiej symptomatologii. Co drugi pacjent z PChN ma równocześnie cukrzycę, chorobę sercowo-naczyniową, lub oba te schorzenia. W ostatnim roku nefrolodzy wzbogacili swoje armamentarium farmakologiczne o kolejną grupę leków – inhibitory transportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2, ang. So-dium-GLucose Transporter) stosowane u pacjentów bez cukrzycy. Leki te zmniejszają pracę nerek i tym samym wydłużają czas ich funkcjonowania. Wykazano w badaniu DAPA-CKD, że ochronne działanie tej grupy leków przeciwcukrzycowych jest co najmniej tak samo skuteczne u pacjentów z PChN bez cukrzycy. W

badaniu tym wykazano też, że u pacjentów z i bez cukrzycy inhibitory SGLT-2 spowalniają progresję PChN ponad dwukrotnie i istotnie zmniejszają ryzyko zgonu. Tym samym nefrolodzy otrzymali znakomite leki dające ogromną nadzieję na opanowanie epidemii przewlekłej choroby nerek. Należy się zatem spodziewać szybkiego rozszerzenia zaleceń wydawanych przez nefrologiczne towarzystwa naukowe co do stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób z przewlekłą chorobą nerek, u których nie stwierdza się cukrzycy. Środowisko nefrologiczne oczekuje, że ta grupa leków spowoduje przynajmniej przejściowe zmniejszenie zapotrzebowania na nowe miejsca dializacyjne dla stale rosnącej liczby osób z ich skrajną niewydolnością, a także zmniejszy ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i wydłuży oczekiwany okres oczekiwanego życia naszych pacjentów.

Wnioski i rekomendacje zmian w zakresie dostępu do nowoczesnej farmakoterapii cukrzycy w Polsce z perspektywy klinicznej i ekonomicznej

Rada Naukowa pod przewodnictwem Komitetu Sterującego

Wnioski

-  Inhibitory SGLT2 oraz agonisty receptora GLP-1 poprawiają rokowanie chorych z cukrzycą typu 2, w tym całkowite przeżycie oraz ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w szczególności rozwoju niewydolności serca i hospitalizacji z tej przyczyny. Charakteryzuje je wysoka skuteczność i bezpieczeństwo wyrażone niskim ryzykiem hipoglikemii oraz korzystnym wpływem na masę ciała, które jednoznacznie dowiedziono w randomizowanych badaniach klinicznych oraz potwierdzono w ramach tzw. rzeczywistej praktyki klinicznej.
-  Leki te są szeroko rekomendowane przez obowiązujące wytyczne u chorych niezależnie od stanu wyrównania glikemicznego, praktycznie na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, tj. niezależnie od poprzedzającego leczenia, szczególnie, ale nie wyłącznie, u pacjentów obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym.



W tym kontekście obowiązujące obecnie w Polsce warunki refundacji dotyczące tych leków należy uznać za nieoptymalne i niewykorzystujące ich pełnego potencjału klinicznego. Lekarze diabetolodzy jednoznacznie wskazują na ograniczenia refundacji obu grup leków. Obejmują one kolejno według istotności klinicznej i wpływu na ograniczenia stosowania:

- wymagane wysokie wartości HbA1c,
- warunek wcześniejszego niestosowania insuliny; jest on niewłaściwy, ponieważ flozyny i agonisty GLP-1 nie tylko wpływają na opóźnienie rozpoczęcia leczenia insuliną, ale także zmniejszają zapotrzebowanie na insulinę, a poza tym insulinoterapia może być rozpoczęta przy poziomie HbA1c >7%, co w konsekwencji wyklucza możliwość refundacji flozyn i agonistów receptora GLP-1,
- ograniczenie do chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- w przypadku agonistów receptora GLP-1 dodatkowy wymóg wysokiej wartości BMI.



Niestety z wymienionych powodów większość chorych ze wskazaniami do stosowania inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1 według obowiązujących rekomendacji nie może korzystać z refundacji tych leków; co więcej nie są one im proponowane lub nie znajdują akceptacji z uwagi na wysokie koszty zakupu leków pełnopłatnych.

Rekomendacje

Rezygnacja z kryterium HbA1c
lub przynajmniej obniżenie do 7%,

Objęcie refundacją chorych
leczonych jednym lekiem
hipoglikemizującym, jak i chorych
uprzednio stosujących insulinę,

Zmniejszenie wartości BMI
jako kryterium refundacji agonistów
receptora GLP-1.

Zmiana zasad refundacji
w proponowanych przez nas
kierunkach powinna przynieść
spodziewane korzyści kliniczne
oraz ekonomiczne.
Rekomendujemy następujące
modyfikacje warunków refundacji
– zaczynając od najistotniejszych
i najbardziej uzasadnionych:

PODSUMOWANIE RAPORTU

1. Rekomendacje kliniczne stosowania nowoczesnej farmakoterapii (inhibitory SGLT-2 i analogi GLP-1) w cukrzycy typu 2 – zmiana paradygmatu leczenia na przestrzeni lat

prof. Maciej Małecki

Lider Zespołu w Zaleceniach PTD



Pacjenci z cukrzycą typu 2 umierają przedwcześnie z powodów sercowo-naczyniowych, a ich oczekiwana długość życia jest kilka lat krótsza niż rówieśników bez cukrzycy.

Filozofia zaleceń jeszcze z początku XXI wieku miała glukocentryczny charakter i nie uwzględniała kwestii redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Od roku 2015 przez kolejne lata nastąpił przełom - dowiedziono, że niektóre nowe leki z grupy inhibitorów SGLT-2, flozyn (empagliflozyna, dapagliflozyna, kana-

gliflozyna) oraz agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd), redukują ryzyko sercowo-naczyniowe (śmiertelność sercowo-naczyniową, częstość zawałów mięśnia sercowego, udarów mózgu, liczby zaostrzeń oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a także częstość tzw. zdarzeń nerkowych, związanych z pogorszeniem ich funkcji).

W centrum nowej filozofii leczenia cukrzycy typu 2 znajduje się obecnie prewencja sercowo-naczyniowa.

Wybór leków wprowadzanych po metforminie lub też wraz z nią dokonuje się w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjenta, w szczególności ryzyko kardiologiczne i naczyniowe.

U pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, po incydentach sercowo-naczyniowych lub z licznymi czynnikami ryzyka takich incydentów, już na wczesnym etapie zaleca się - wg. polskich i międzynarodowych wytycznych - inhibitory SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1.

U pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, którzy dopiero rozpoczynają terapię hipoglikemizującą, z bardzo wysokim ryzykiem rekomenduje się bez względu na poziom glikemii inicjację od terapii skojarzonej metforminą z lekiem o udokumentowanej korzyści sercowo-naczyniowej.

Większość chorych z cukrzycą typu 2 ma bardzo wysokie lub przynajmniej wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i odniosłaby szczególną korzyść z zastosowania nowoczesnych terapii hipoglikemizujących.

Wysoka cena poza refundacją tych leków (iSGLT-2 lub aGLP-1) oraz trudne do spełnienia warunki ich częściowej refundacji zamykają drogę zdecydowanej większości polskich pacjentów z typem 2 cukrzycy do tych terapii,

do leczenia, które wydłuża życie oraz zmniejsza częstość powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

Refundacja w Polsce nie odzwierciedla w żaden sposób obecnego brzmienia wytycznych klinicznych – inhibitory SGLT-2 lub agoniści GLP-1 można zastosować jedynie jako 3-ci lek (a nie łącznie z pierwszym lub drugim) oraz nie w połączeniu z insuliną.

Największym paradoksem jest wymóg przekraczania HbA1c 8% u pacjenta - w praktyce oznacza to wymóg celowego i świadomego odsunięcia w czasie intensyfikacji terapii do momentu wystąpienia nasilonej dekompensacji metabolicznej. Jest to niezgodne zarówno z zapisami standardów diabetologicznych, ale także stoi w sprzeczności z etyką lekarską. W przypadku leków inkretynowych BMI musi dodatkowo przekraczać 35.



2. Analiza wpływu wprowadzenia do refundacji nowoczesnych terapii (SGLT-2 i GLP-1) na tempo rozwoju ich dostępu dla pacjentów

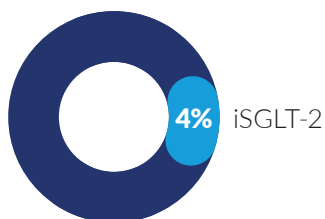
IQVIA

konsultacja merytoryczna dr hab. Maciej Niewada

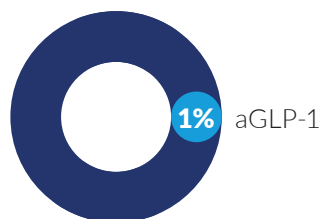


Brak istotnego przełożenia refundacji iSGLT-2 i aGLP-1 na lepszy dostęp pacjentów do tych leków.

**wolumen sprzedaży leków
przeciwcukrzycowych**



**wolumen sprzedaży leków
przeciwcukrzycowych**



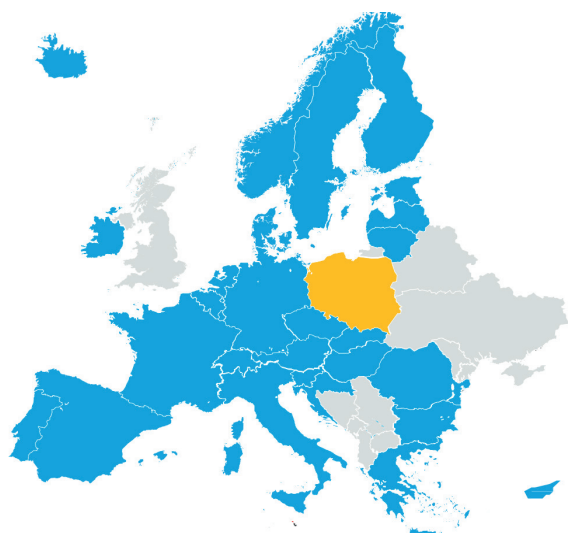
W połowie 2021 roku zrefundowane zostało tylko 36% wolumenu sprzedaży SGLT-2 i 35% GLP-1 czyli ok. 2/3 pacjentów musiało pokryć koszty terapii z własnych środków. W roku 2020 zrefundowanych zostało odpowiednio 32% i 28% wolumenu, co świadczy o tym, że grupa pacjentów objętych refundacją prawie się nie poszerza.

Obecne kryteria refundacji SGLT-2 i GLP-1 pozostają

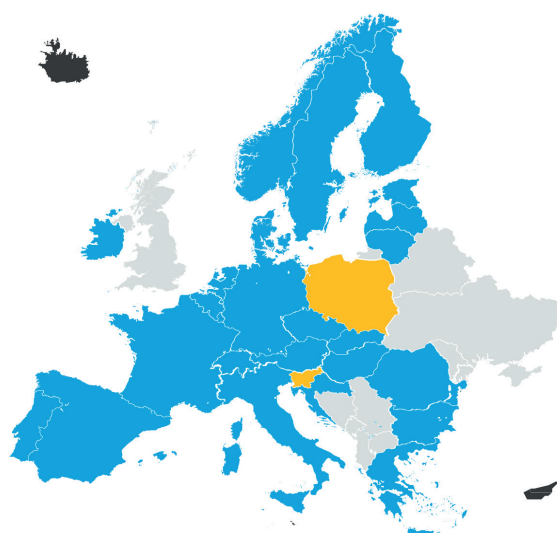
bez istotnego wpływu na sprzedaż insulin, metformin i pochodnych sulfonilomocznika.

Spośród 30 krajów UE i EFTA Polska pozostaje jedynym krajem (nie licząc Słowenii dla aGLP-1), gdzie pacjenci z cukrzycą typu 2 mają najbardziej ograniczony dostęp do refundacji leczenia kardioprotekcyjnego, wydłużającego ich życie - inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1 - względem wytycznych klinicznych

Rozkład geograficzny refundacji
inhibitorów SGLT-2 w Europie



Rozkład geograficzny refundacji
analogów GLP-1 w Europie



W krajach Europy o szerszym dostępie nastąpiło obniżenie z 87% do 30% udziału pochodnych sulfonylomocznika w terapii pacjentów z cukrzycą typu 2, które charakteryzują się niekorzystnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko hipoglikemii i wzrost masy ciała.

3. Ocena rocznej refundacji nowoczesnych terapii w cukrzycy typu 2 w Polsce - badanie ankietowe jakościowe i ilościowe wśród diabetologów i pacjentów

IQVIA

Konsultacja merytoryczna Komitet Sterujący

Terapia inhibitorami SGLT2 oraz analogami GLP-1 jest postrzegana przez diabetologów w szczególności przez pryzmat kardioprotekcji

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi polskimi, europejskimi i amerykańskimi z terapii iSGLT-2 oraz aGLP-1 mogłoby skorzystać 60% chorych na każdym etapie leczenia, niezależnie od poziomu HbA1c.

Niemal 8 na 10 diabetologów nie stosuje iSGLT-2/aGLP-1, u wszystkich pacjentów z CT2, u których widzi taką potrzebę - najczęściej z uwagi na wysoką cenę terapii poza refundacją lub ograniczoną refundację.



Nowoczesne, kardioprotekcyjne formy leczenia cukrzycy są stosowane średnio jedynie u 1 na 5 pacjentów z CT2 - 4 na 5 pacjentów w Polsce z CT2 nie jest zabezpieczona kardiologicznie.

Wszyscy badani diabetolodzy byli zgodni (100% dla SGLT-1 i 96% dla GLP-1), że obecnie obowiązujące zapisy refundacyjne nie odpowiadają na potrzeby lekarzy i pacjentów i są:



Są zbyt wąskie - nie odpowiadają na potrzeby pacjentów/lekarzy i powodują trudności preskrypcyjne, gdyż są niezgodne z wytycznymi terapeutycznymi



Mają zbyt wysoki poziom HbA1c i BMI



Insulinoterapia nie powinna wykluczać refundacji

Wymóg HbA1c 8% w refundacji iSGLT-2 oraz aGLP-1 znacznie utrudnia odsunięcie w czasie insulinoterapii w praktyce klinicznej.

98% badanych diabetologów uważa zastosowanie iSGLT2 lub aGLP-1 jako skuteczny sposób na odsunięcie w czasie insulinoterapii oraz zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę.



Insulinoterapia może być wprowadzona już przy HbA1c $\geq 7\%$ lub niezależnie od pomiaru HbA1c (brak wymogu w refundacji insuliny)



Blisko połowa badanych diabetologów dostrzega problem wprowadzania przez lekarzy pierwszego kontaktu insulinoterapii bez uprzedniego określenia poziomu HbA1c



Badania poziomu HbA1c nie miało zlecone około 2/3 pacjentów, którzy obecnie znajdują się zarówno pod opieką diabetologa jak i lekarza POZ.



Połowa pacjentów, którym odmówiono refundacji leków iSGLT2/aGLP-1 nie spełniła wymogu HbA1c $\geq 8\%$.

Oczekiwanie do poziomu HbA1c 8% jest jawnym działaniem na szkodę pacjenta, gdyż intensyfikacja terapii zalecana jest od HbA1c 7% stąd w ramach refundacji stosowana jest przy tym poziomie insulina, której zastosowanie z kolei blokuje możliwość włączenia omawianych kardioprotekcyjnych leków pozwalających dodatkowo na zmniejszenia dawek insuliny.

Pacjenci współpracujący, stosujący się do zaleceń, z wysokim compliance, prowadzeni zgodnie z wytycznymi, rzadko mogą skorzystać z przysługującej refundacji. Pacjenci, którzy zaniedbali regularne badania i wizyty u

lekarza, „nagle” mają wynik HbA1c $\geq 8\%$ (nie wprowadzono wcześniej w ich leczeniu insulinoterapii) – mają szansę na refundację nowoczesnych terapii.

W ramach modyfikacji zapisów refundacyjnych badani lekarze najczęściej wskazywali:



4. Wpływ COVID-19 na dostęp do opieki diabetologicznej i jakość opieki nad chorymi z cukrzycą oraz rokowania pacjentów w cukrzycy typu 2

prof. Grzegorz Dzida



Według opracowania Ministerstwa Zdrowia (luty 2021) obserwowane w kraju „zgony nadmiarowe” w okresie pandemii w 2020 roku w 16% dotyczyły osób chorujących na cukrzycę. Oznacza to, że w 2020 roku z 67,1 tys. nadliczbowych zgonów 10,6 tys. dodatkowych zgonów było pośród chorych na cukrzycę.

Cukrzyca typu 2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby COVID-19 tj. hospitalizacji, przeniesienia na oddział intensywnej terapii, intubacji, konieczności mechanicznej wentylacji a także zgonu.

Czynnikami ryzyka są przede wszystkim:

- złe wyrównanie cukrzycy (tj. poziom HbA1c > 7%) oraz
- obecność powikłań przewlekłych tj. choroba sercowo-naczyniowa, wysokie/bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, z niewydolnością serca, niewydolnością nerek, otyłość.

Biorąc pod uwagę powyższe również ze względu na trwającą pandemię COVID-19 niezwykle istotne jest poszerzenie dostępu do refundowanych iSGLT-2 i aGLP-1, a w szczególności poprzez obniżenie lub likwidację progu HbA1c 8%, które jest obecnie jawnym działaniem na szkodę pacjenta.

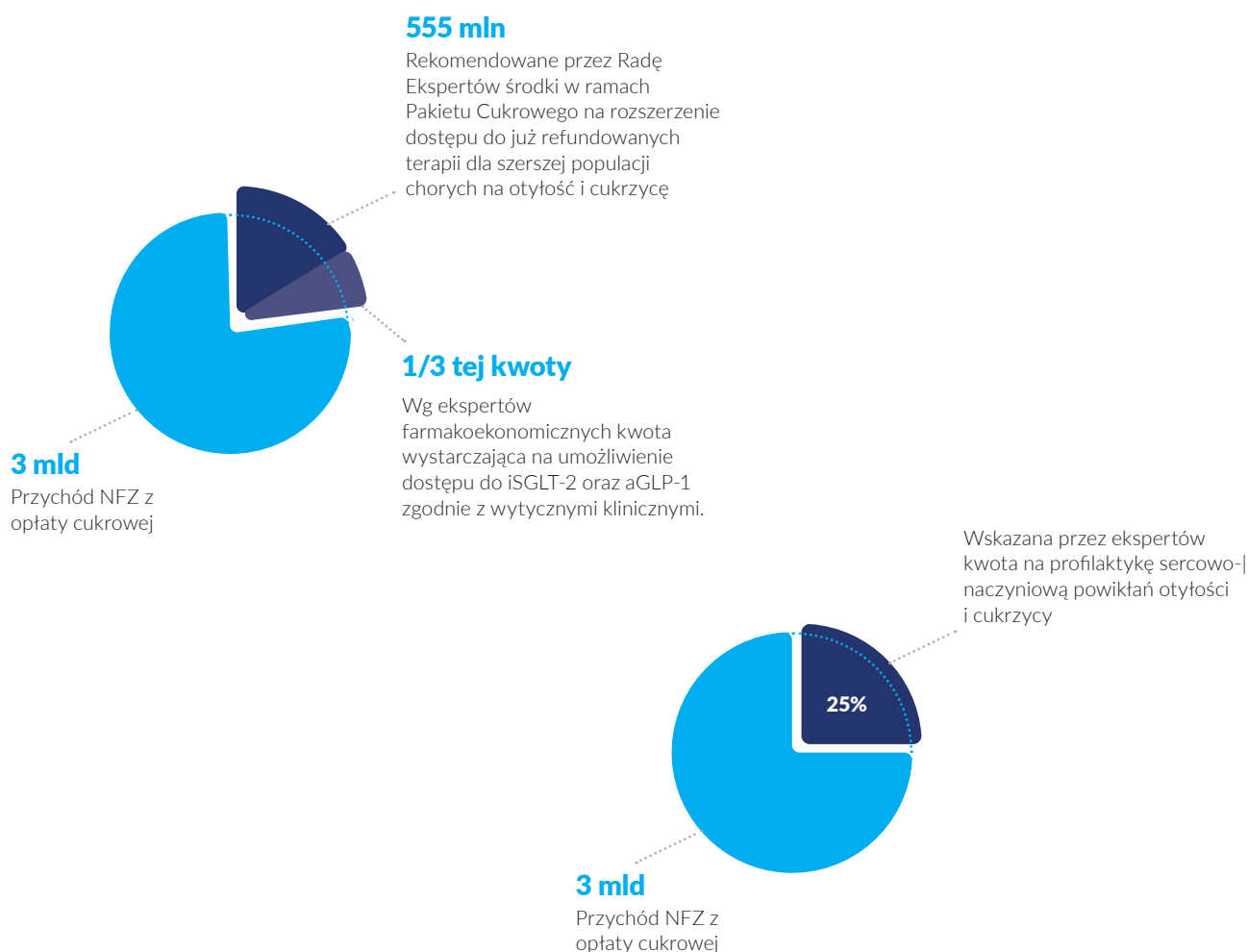
5. Opłata cukrowa a środki na rozszerzenie refundacji nowoczesnych terapii

Marta Domańska, prof. Leszek Czupryniak



96,5% środków z opłaty cukrowej stanowi przychód Narodowego Funduszu Zdrowia (szacunkowo blisko 3 mld zł rocznie), który (wg ustawy) przeznacza się na działania o charakterze edukacyjnym i profilaktycznym oraz na świadczenia opieki zdrowotnej związane z utrzymaniem i poprawą stanu zdrowia świadczeniobiorców z chorobami rozwiniętymi na tle niewłaściwych wyborów i zachowań zdrowotnych, w szczególności z nadwagą i otyłością.

Zdaniem Rady i autorów publikacji Uczelni Łazarskiego z 2021 roku pt: „Koncepcja alokacji środków z opłaty cukrowej na działania nakierowane na wzrost wartości zdrowotnej zgodnie z koncepcją VBHC” część tych środków powinna być przeznaczona na rozszerzenie dostępu do nowoczesnych terapii.



6. Analiza kardioprotekcyjnego efektu iSGLT-2 i aGLP-1 w praktyce klinicznej w Polsce na podstawie danych NFZ oraz w innych krajach

dr Michał Seweryn, dr hab. Maciej Niewada



Korzystny wpływ inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP na ryzyko sercowo-naczyniowe zweryfikowano także w badaniach obserwacyjnych analizujących codzienną praktykę kliniczną - w przypadku inhibitorów SGLT2 zidentyfikowano łącznie 37 badań obserwacyjnych, w których uczestniczyło ponad 1,3 mln chorych, w przypadku agonistów receptora GLP-1 przegląd 22 badań obserwacyjnych z udziałem ponad 200 tys. chorych.

W Szwecji analiza danych z rejestrów ogólnokrajowych wykazała istotnie mniej hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz lepsze rokowanie chorych leczonych flozyną (to jest mniejsze ryzyko zgonu, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, odpowiednio o 25 i 37%). Ich stosowanie w porównaniu do insuliny jest związane z mniejszym ryzykiem zgonów, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz epizodów ciężkiej hipoglikemii (odpowiednio o 1,21, 1,59 oraz 0,11 przypadków średnio na 100 pacjentów rocznie).

Inhibitory SGLT2 i analogi GLP-1 wykazały się także korzystniejszym profilem sercowo-naczyniowym względem innych niż insulina leków przeciwcukrzycowych, szczególnie pochodnych sulfonylomocznika w badaniach obserwacyjnych z wielu krajów Europy i świata.

Z pozyskanych pod koniec lutego 2021 roku danych z Małopolskiego OW NFZ dla pacjentów, którzy rozpoczęli w 2020 roku leczenie refundowanymi flozynami lub insulinami wynika, iż hospitalizowanych z powodu incydentów sercowo-naczyniowych było:

pośród pacjentów 18+:

3,68%

pacjentów na flozynach (196/5,332 tys.),

5,07%

pacjentów na insulinach (508/10,024 tys.).

pośród pacjentów w wieku 55+ różnica w odsetkach na korzyść flozyn była jeszcze większa:

4,1%

pacjentów na flozynach (179/4,365tys.),

8,73%

pacjentów na insulinach (486/5,570tys.).



Rozdział I

Rekomendacje kliniczne stosowania nowoczesnej farmakoterapii, inhibitorów SGLT-2 i analogów receptora GLP-1, w cukrzycy typu 2 – zmiana paradygmatu leczenia na przestrzeni lat.

prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki

Od kilku dekad rekomendacje i zalecenia kliniczne stanowią podstawę podejmowania decyzji przez lekarzy ze wszystkich obszarów medycyny klinicznej, w tym także w diabetologii. Opracowania te biorą swoje źródło w aktualnym stanie wiedzy, przede wszystkim najnowszych i najważniejszych randomizowanych badaniach klinicznych oraz danych z tzw. codziennej praktyki medycznej. Zalecenia kliniczne są globalnie drogowskazem postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dla tysięcy lekarzy wykonujących swój zawód. W dobie publikacji coraz większej ilości klinicznych danych naukowych pozwalają one na ujednolicenie schematów diagnostycznych i leczniczych, tak aby specjaliści zajmujący się danym schorzeniem powstępowali według usystematyzowanych, optymalnych dla pacjenta zasad. Publikacja i uaktualnianie zaleceń ma przekładać się na korzyści dla osób dotkniętych poszczególnymi chorobami, w tym cukrzycą.

W Polsce Zalecenia Kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, po raz pierwszy ukazały w roku 2005. **Według ówczesnego stanu wiedzy, rekomendowały one, aby poziomy glikemii u chorych nie odbiegały znacząco od tych stwierdzanych u ludzi zdrowych. Tym bardzo rygorystycznym celom przyświecała idea redukcji występowania przewlekłych powikłań cukrzycy.** W odniesieniu do powikłań mikronaczyniowych, tego rodzaju postępowania było racjonalne i oparte na opublikowanych wcześniej, jeszcze w latach 90-tych XX wieku, badaniach DCCT i UKPDS. Jednak lekarzom i naukowcom zajmującym się opieką nad pacjentami z cukrzycą od wielu dekad towarzyszyła świadomość, że **umierają oni przedwcześnie, w szczególności ci dotknięci typem 2 choroby, z powodów sercowo-naczyniowych i że ich oczekiwana długość życia jest kilka lat krótsza niż rówieśników bez cukrzycy.** Tego rodzaju dane epidemiologiczne pochodziły choćby z badania Framingham - pierwszego nowoczesnego rejestru epidemiologicznego, który dotyczył czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a którego rezultaty pokazały, że jednym z jego najważniejszych czynników jest cukrzyca. Biorąc to pod uwagę badacze z różnych krajów planowali i organizowali badania kliniczne, które miały na celu wykazanie, że intensywna kontrola glikemii daje lepsze efekty w prewencji sercowo-naczyniowej niż mniej intensywna terapia standardowa. Wbrew ich oczekiwaniom i nadziejom wyniki dużych badań randomizowanych w cukrzycy typu 2 organizowanych według tej filozofii nie przyniosły jednoznacznie pozytywnych wyników. **Badania takie jak ACCORD, ADVANCE, VADT opublikowane pod koniec I dekady XXI wieku, a także zakończone dekadę wcześniej UKPS, nie wykazały pozytywnego efektu**

sercowo-naczyniowego w wyniku dążenia do celu terapeutycznego prawie normoglikemii u pacjentów z długim czasem trwania cukrzycy typu 2 i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Co więcej z badania ACCORD popłynął sygnał, że szybkie obniżanie glikemii w takiej grupie pacjentów może nawet skutkować zwiększoną śmiertelnością. Wyniki te były dużym rozczarowaniem dla środowiska ludzi zajmujących się opieką nad pacjentami z cukrzycą. Jedynym badaniem, które pokazało zdecydowanie pozytywny sygnał w postaci zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, było STE-NO, niemniej jednak w tym badaniu intensywna terapia hipoglikemizująca była jednym z kilku elementów postępowania wieloczynnikowego, takich jak terapia hipotensyjna, hipolipemizująca i przeciwpłytkowa. Stąd też w tej atmosferze znaczących rozczarowań oraz dodatkowo niepokojących danych dotyczących możliwych klinicznych efektów rozigitazonu, leku z grupy tiazolidynodionów, FDA - ważna amerykańska agencja rządowa - wydała rekomendację, że od roku 2008 każdy lek, każda cząsteczka hipoglikemizująca stosowana u pacjentów diabetologicznych w Stanach Zjednoczonych musi być przebadana pod kątem bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Tego rodzaju podejście znalazło swoją globalną akceptację.

Epoka tych pierwszych publikacji CVOT (cardiovascular outcome trial), badań randomizowanych oceniających sercowo-naczyniowe punkty końcowe w cukrzycy typu 2 zamykała się zaleceniami, które co prawda indywidualizowały cele terapii hipoglikemicznej - były one bardziej wymagające u młodszych, nieco bardziej liberalne u starszych - jednak nie personalizowała doboru leków dla pacjenta. W monoterapii rekomendowana była metformina, lek stosowany od dekad i łatwo dostępny ekonomicznie, który pokazał granicznie pozytywne wyniki w badaniu UKPDS w podgrupie pacjentów z otyłością, ale dobór kolejnego preparatu następował w oparciu o charakterystykę i cechy typowe dla badań III fazy preparatów hipoglikemizujących, tzn. efektywności hipoglikemizującej, ryzyka hipoglikemii, wpływu na masę ciała i objawów ubocznych oraz ceny danego preparatu. Intensyfikacja terapii po metforminie polegała na dołączeniu drugiego i kolejnych preparatów hipoglike-

mizujących, w tym insuliny, krokowo w miarę pojawiania się hiperglikemii. **Filozofia ówczesnych zaleceń miała więc glukocentryczny charakter i nie uwzględniała kwestii redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.** Co więcej, strategia krokowej intensyfikacji terapii hipoglikemizującej, zwana oficjalnie treat-to-target (terapia do celu) była już wówczas nazywana przez niektórych z przekąsem treat-to-fail (terapia do przegranej).

Tego rodzaju formuła zaleceń diabetologicznych utrzymała się aż do roku 2018. W tymże właśnie roku uległy one znaczącej przebudowie w wyniku publikacji kolejnych dużych badań CVOT oceniających cząsteczki z grupy flozyn i leków inkretynowych - inhibitorów DPP-4 i agonistów receptora GLP-1. Pierwsze z tych badań, te dotyczące DPP-4 inhibitorów nie przyniosły jeszcze pozytywnych wyników. Co prawda leki te, gliptyny, okazały się bezpieczne z punktu widzenia sercowo-naczyniowego, ale badania nie wykazały, aby ich zastosowanie niosło ze sobą zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Przez wielu wyniki te zostały odebrane jako kontynuacja rozczarowań z poprzedniej dekady. **Rok 2015 i kolejne lata przyniosły jednak przełom, bo wraz z publikacją badań takich jak EMPA-REG OUTCOME, LEADER, DECLARE-TIMI, CANVAS, REWIND, SUSTAIN-6 i kilku innych, zostało dowiedzione, że niektóre nowe leki, cząsteczki z grupy flozyn oraz agonistów receptora GLP-1, redukują ryzyko sercowo-naczyniowe. Miarą tego było zmniejszenie - w różnym stopniu i różnym zakresie - śmiertelności sercowo-naczyniowej, zawałów mięśnia serca, udarów mózgu, liczby zaostrzeń oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca a także częstość tzw. zdarzeń nerkowych, związanych z pogorszeniem ich funkcji.**

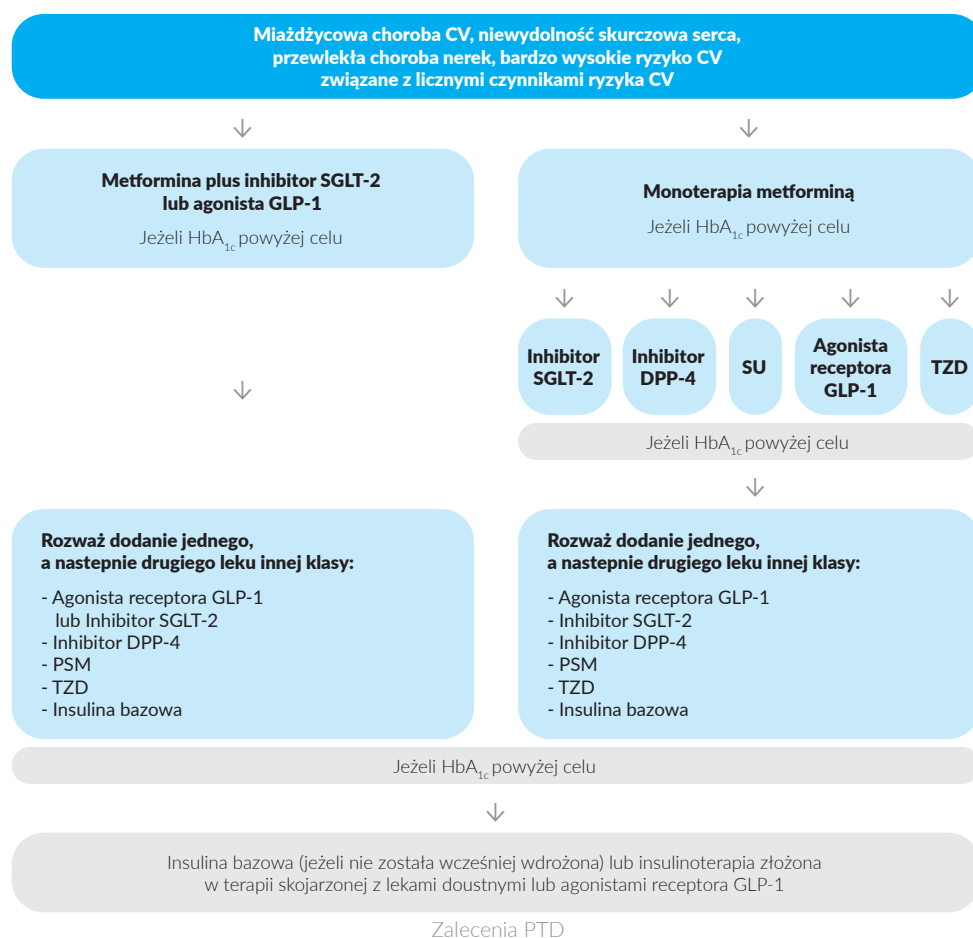
W wyniku publikacji tych badań filozofia zaleceń diabetologicznych w cukrzycy typu 2 uległa gruntownej przebudowie. W centrum tej nowej filozofii znajduje się obecnie prewencja sercowo-naczyniowa. Wybór leków wprowadzanych po metforminie lub też wraz z nią dokonuje się w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjenta, w szczególności ryzyko kardiologiczne i naczyniowe.

U pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, po incydentach sercowo-naczyniowych lub z licznymi czynnikami ryzyka takich incydentów, już na wczesnym etapie zaleca się - wg. polskich i międzynarodowych wytycznych - leki, które wykazały się korzystnym efektem prewencyjnym w badaniach CVOT. Należą do nich niektóre floszyny (empagliflozyna, dapagliflozyna, kanagliflozyna) oraz agoniści receptora GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd). U pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, którzy dopiero rozpoczynają terapię hipoglikemizującą, z bardzo wysokim ryzykiem (udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) rekomenduje się bez względu na poziom glikemii inicjację od terapii skojarzonej metforminą z lekiem o udokumentowanej korzyści sercowo-naczyniowej.

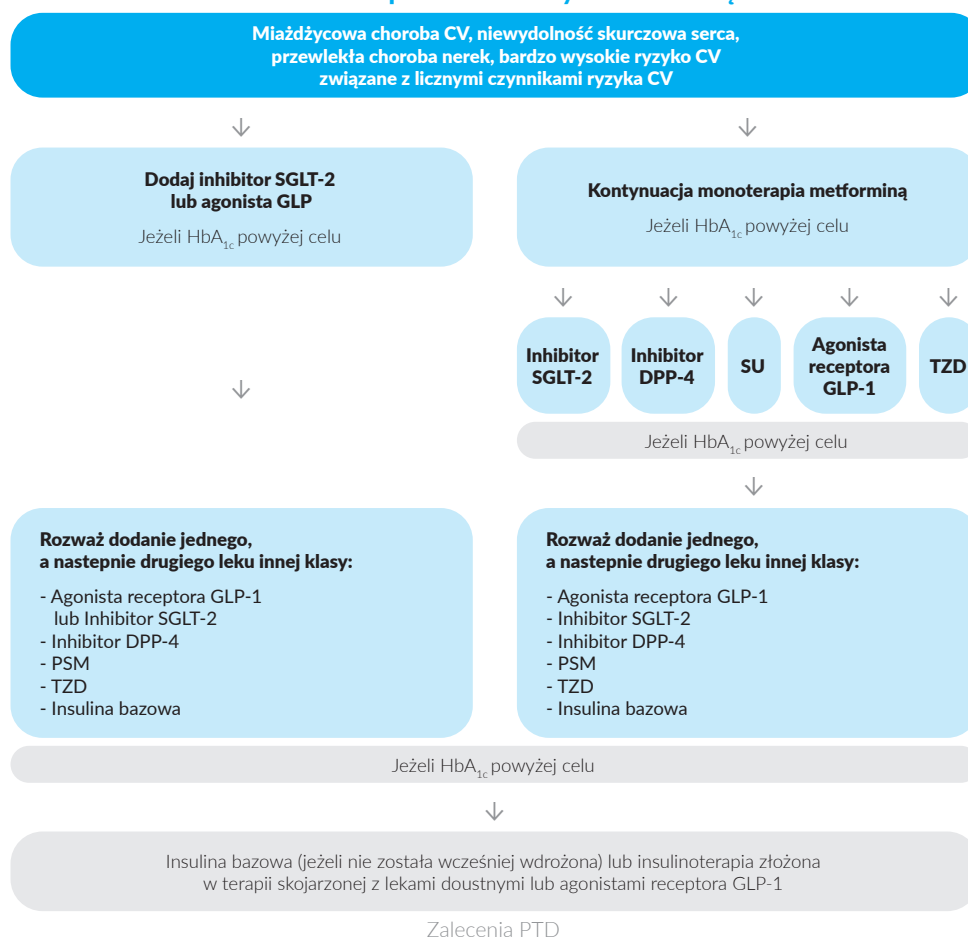
Rekomendacje doprecyzowują, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca, należy preferować wybór floszyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agoniści receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agoniści receptora

GLP-1. Dobór leków na drugim i kolejnych etapach terapii powinien opierać się na analogicznych zasadach protekcji sercowo-naczyniowej, przy czym terapia skojarzona z zastosowaniem floszyny i/lub agonisty receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego (rycina 1).

Schemat postępowania terapeutycznego u osób z T2DM uprzednio nieleczonych farmakologicznie



Schemat postępowania terapeutycznego u osób z T2DM uprzednio leczonych metforminą



Większość chorych z cukrzycą typu 2 ma bardzo wysokie lub przynajmniej wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Są to osoby, które w świetle istniejących dowodów naukowych oraz obowiązujących wytycznych, odniosłyby szczególną korzyść z zastosowania nowoczesnych terapii hipoglikemizujących – flozyn lub agonistów receptora GLP-1. Niestety, wysoka cena tych leków oraz trudne do spełnienia warunki ich częściowej refundacji zamykają drogę zdecydowanej większości polskich pacjentów z typem 2 cukrzycy do tych terapii, do leczenia, które wydłuża życie oraz zmniejsza częstość powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Wprowadzenie fundamentalnie zmienionych wytycznych diabetologicznych w Polsce napotyka na bardzo znaczące trudności, bo zasady refundacji nie odzwierciedlają w żaden sposób obecnego brzmienia wytycznych.

Refundację można bowiem w naszym kraju zastosować jedynie wtedy, kiedy flozyna lub agonista receptora GLP-1 są trzecim lekiem i nie jest stosowana insulina, w przypadku leków inkretynowych BMI musi dodatkowo przekraczać 35. Paradoxem zapisu refundacyjnego obu grup leków jest wymóg przekroczenia HbA_{1c} pacjenta poziomu 8%. W praktyce oznacza to wymóg celowego i świadomego odsunięcia w czasie intensyfikacji terapii do momentu wystąpienia nasilonej dekompensacji metabolicznej. Jest to niezgodne zarówno z zapisami standardów diabetologicz-

nych, ale także stoi w sprzeczności z etyką lekarską. W podsumowaniu, zmiana paradygmatu leczenia cukrzycy typu 2 pozycjonująca w centrum uwagi kwestię ryzyka sercowo-naczyniowego była możliwa dzięki jednoznaczniemu wykazaniu, że nowoczesne leczenie hipoglikemizujące redukuje liczbę zdarzeń kardiologicznych i nerkowych. **Większość polskich pacjentów nie może korzystać z dobrodziejstw tych innowacyjnych terapii diabetologicznych w wyniku nienadążania zasad ich refundacji za dowodami naukowym i modyfikacją zaleceń diabetologicznych.**

Ewolucja zaleceń diabetologicznych dla cukrzycy typu 2



Rozdział II

Analiza wpływu wprowadzenia do refundacji nowoczesnych terapii (SGLT-2 i GLP-1) na tempo rozwoju rynku leków przeciw cukrzycy.

IQVIA

Autorzy:

Adam Grabowicz
Senior Consultant

Bogdan Falkiewicz
Principal

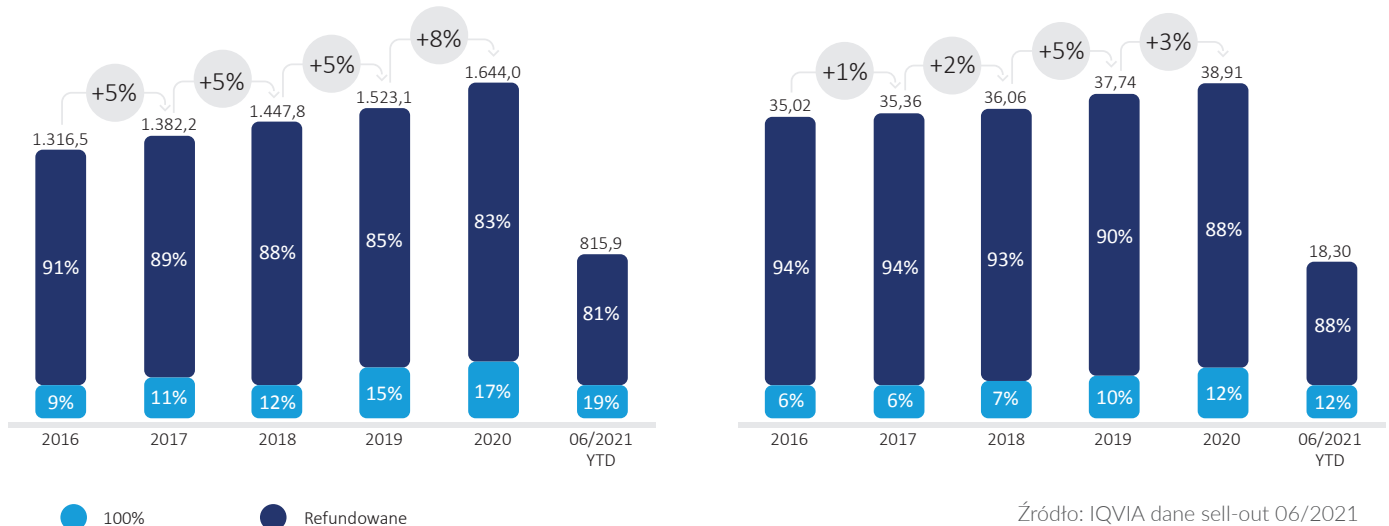
Słownik pojęć:

SKRÓT	ROZWINIĘCIE
PPG	previous period growth – zmiana względem poprzedniego okresu
CAGR	compound annual growth rate – skumulowany roczny wskaźnik wzrostu
GLP-1	analogi peptydu glukagonopodobnego 1 (mimetyki inkretyny)
SGLT-2	inhibitory sodowo-glukozowego kotransportera-2 (gliflozyny, flozyny)
DPP-4	inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (gliptyny)
SU	pochodne sulfonilomocznika
INS	Insuliny
MET	metformina
SAI	short-acting insulin / insulina działająca krótko
NPH	Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insuliny, insulina o średnim okresie działania
ATC3	Anatomical Therapeutic Chemical, klasyfikacja leków i substancji aktywnych zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia, poziom 3 to klasyfikacja terapeutyczno-farmakologiczna
YTD	Year to Date – okres od początku roku do dnia obecnego (w przeprowadzonej analizie od początku 2021 do czerwca 2021)
Sell-out	Dane sprzedażowe apteki pochodzące z panelu aptek IQVIA

Rynek leków przeciwcukrzycowych w Polsce od 2016 roku cały czas rośnie, przede wszystkim dzięki nowoczesnym terapiom – leczeniu inhibitorami SGLT-2 oraz analogami GLP-1.

Od 2016 roku obserwujemy wzrost wartości rynku leków przeciwcukrzycowych – z 1 316,5 mln PLN w 2016 do 1 644 mln PLN w 2020. Do roku 2020 całkowita wartość tego rynku wzrosła o ok. 25% natomiast wolumen o ok. 11%. Wzrost ten był napędzany zarówno przez rozwój kategorii sprzedaży pełnopłatnej jak i refundowanej. Sprzedaż (wartość i wolumen) w obszarze obu analizowanych kategorii rośnie w wymiarze wartości absolutnych. Jednocześnie kategoria pełnopłatna zdobywa coraz większy udział w analizowanym rynku.

Rysunek 1. (1) Wartość sprzedaży (m PLN) oraz (2) wolumen sprzedaży (m opak.) leków p/cukrzycowych wg refundacji produktu



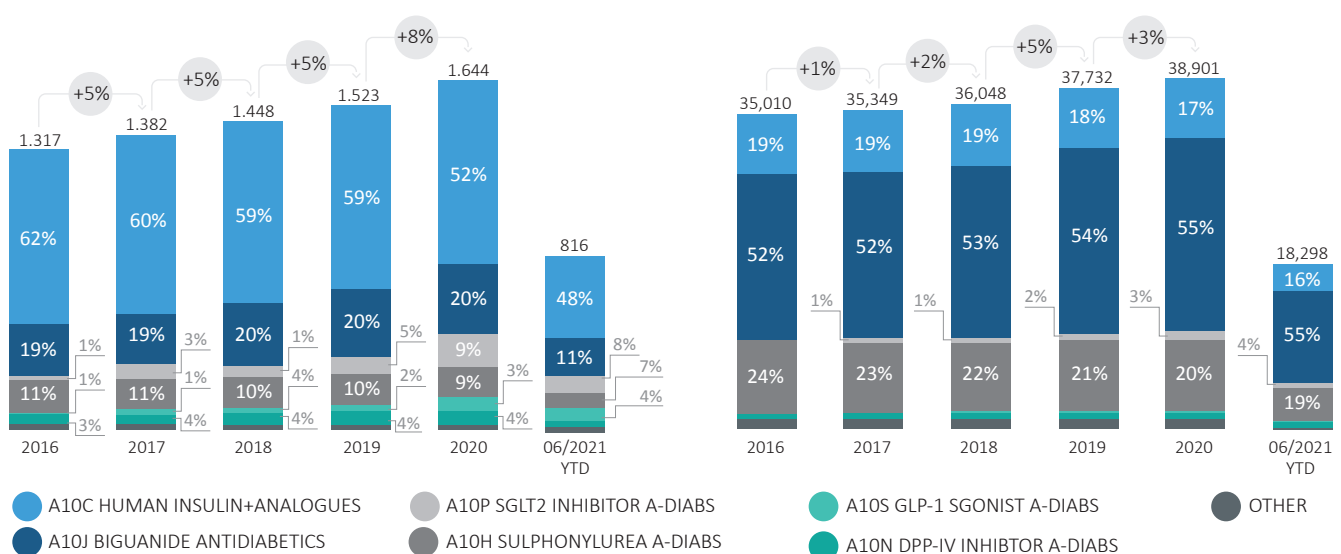
Źródło: IQVIA dane sell-out 06/2021

Do kategorii leków najbardziej zyskujących (pod kątem udziału w rynku) zaliczamy inhibitory SGLT-2 (wolumenowo, wartościowo), analogi GLP-1 (wartościowo) oraz preparaty metforminy (wolumenowo).

Natomiast największe straty zaobserwowano w kategorii insulin oraz pochodnych sulfonilomocznika. Dla insulin

odnotowano spadek udziału wartości w rynku z 62% w roku 2016 do 48% w 06/2021. Ich udział wolumenowy obniżył się z 19% do 16%. Pochodne sulfonilomocznika, które w 2016 roku stanowiły 11% wartości rynku, w 06/2021 posiadały już tylko 8% udziału, wolumenowo natomiast partycypacja w rynku tej grupy zmniejszyła się z 24% do 19%.

Rysunek 2. (1) Wartość sprzedaży (m PLN) oraz (2) wolumen sprzedaży (m opak.) leków p/cukrzycowych wg klasy ATC3, 2016-06/2021 YTD



Źródło: IQVIA dane sell-out 06/2021

Od początku 2016 do końca pierwszej połowy 2021 r. udział sprzedaży SGLT-2 w wartości rynku leków przeciwcukrzycowych wzrósł z poziomu 1% do 11%, z kolei analogów GLP-1 z 1% do 7% rynku.

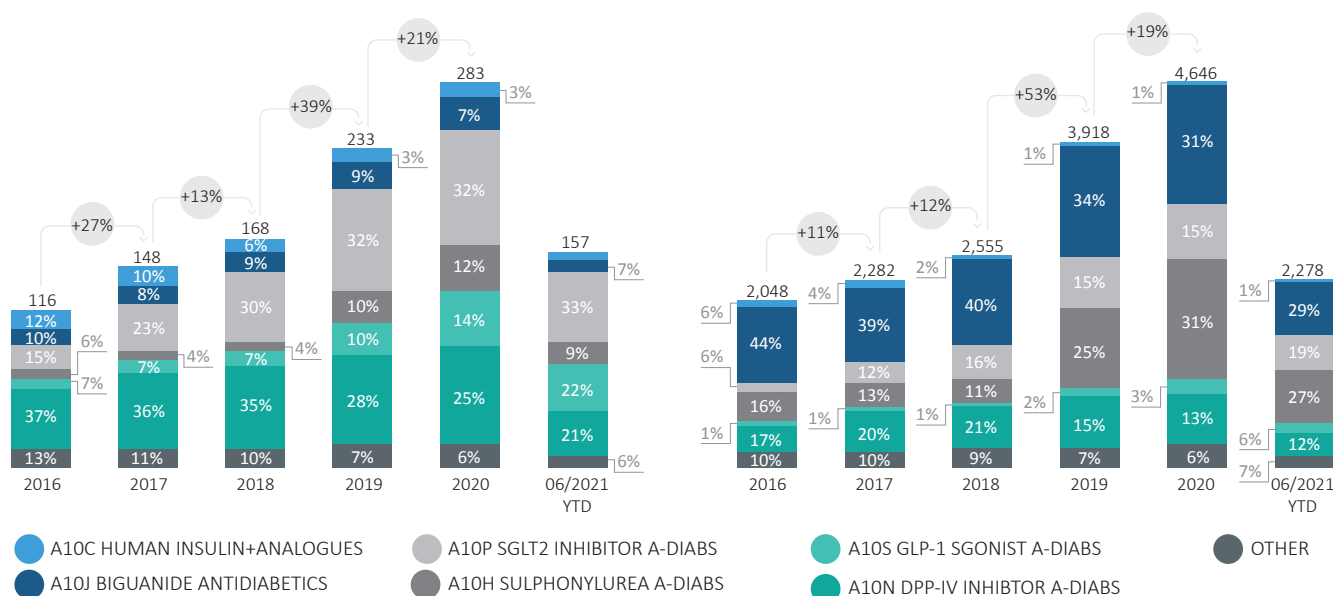
Na tle pozostałych kategorii leków stosowanych w cukrzycy, których sprzedaż spada bądź osiąga wzrosty zaledwie kilkuprocentowe, SGLT-2 oraz GLP-1 są najszybciej rozwijającymi się grupami leków, również wolumenowo.

Wzrosty ogółu kategorii leków przeciwcukrzycowych

świadczą o coraz większym zapotrzebowaniu na te grupy leków. Rosnąca liczba chorych powinna być bodźcem do dążenia ku zapewnieniu społeczeństwu jak najlepszej dostępności terapii, szczególnie nowoczesnych, które umożliwiają chorym najdłuższe pozostanie w dobrym zdrowiu pomimo schorzenia. Jako że to właśnie inhibitory SGLT-2 oraz analogi GLP-1 zaliczamy do terapii najnowocześniejszych, zwiększenie dostępu do refundacji tych leków byłoby korzystne nie tylko dla pacjentów, ale również dla płatnika, poprzez uniknięcie licznych wydatków związanych z leczeniem powikłań cukrzycowych.

Istotna część wzrostu rynku napędzana jest rosnącym udziałem wydatków out-of-pocket (pełnopłatnych dla pacjentów), dotyczącym głównie nowoczesnych terapii inhibitorami SGLT-2 i analogami GLP-1.

Rysunek 3. (1) Wartość sprzedaży (m PLN) oraz (2) wolumen sprzedaży (m opak.) pełnopłatnych leków p/cukrzycowych wg klasy ATC3, 2016-06/2021 YTD



Źródło: IQVIA dane sell-out 06/2021

Analizując łącznie rynek terapii pełnopłatnych oraz refundowanych, w połowie roku 2021 analogi GLP-1 odpowiadały za 1% wolumenu sprzedaży leków przeciwcukrzycowych oraz za aż 7% wartości sprzedaży na rynku leków przeciwcukrzycowych, natomiast inhibitory SGLT-2 odpowiadały za 4% wolumenu oraz 11% wartości sprzedaży.

Na rynku pełnopłatnych leków przeciwcukrzycowych sprzedaż inhibitorów SGLT-2 wzrosła z poziomu 15% udziału w wartości rynku w 2016 roku do 33% w połowie 2021 roku, natomiast w przypadku analogów GLP-1 udział w rynku wzrósł z 7% w 2016 roku do 22% w połowie 2021 roku.

Na rynku pełnopłatnym udziały na rzecz nowoczesnych terapii tracą m.in. metforminy – w 2016 stanowiły one aż 44% wolumenu rynku natomiast w 06/2021 jest to już tylko 29%. Tracą także inhibitory DPP-4 – z 17% w roku 2016 do zaledwie 12% w 06/2021. Fakty te potwierdzają, że rozwój rynku out-of-pocket nie miałby miejsca bez nowoczesnych terapii, które pomimo wysokiej ceny są coraz częściej kupowane.

Należy również podkreślić, że przejmowanie udziałów w rynku przez inhibitory SGLT-2 oraz analogi GLP-1 miało miejsce również przed wejściem refundacji w życie. Wzrost ten należy przypisywać temu, że pacjenci bardzo często decydują się opłacać terapię z własnych środków

ze względu na korzyści płynące ze stosowania nowoczesnej terapii.

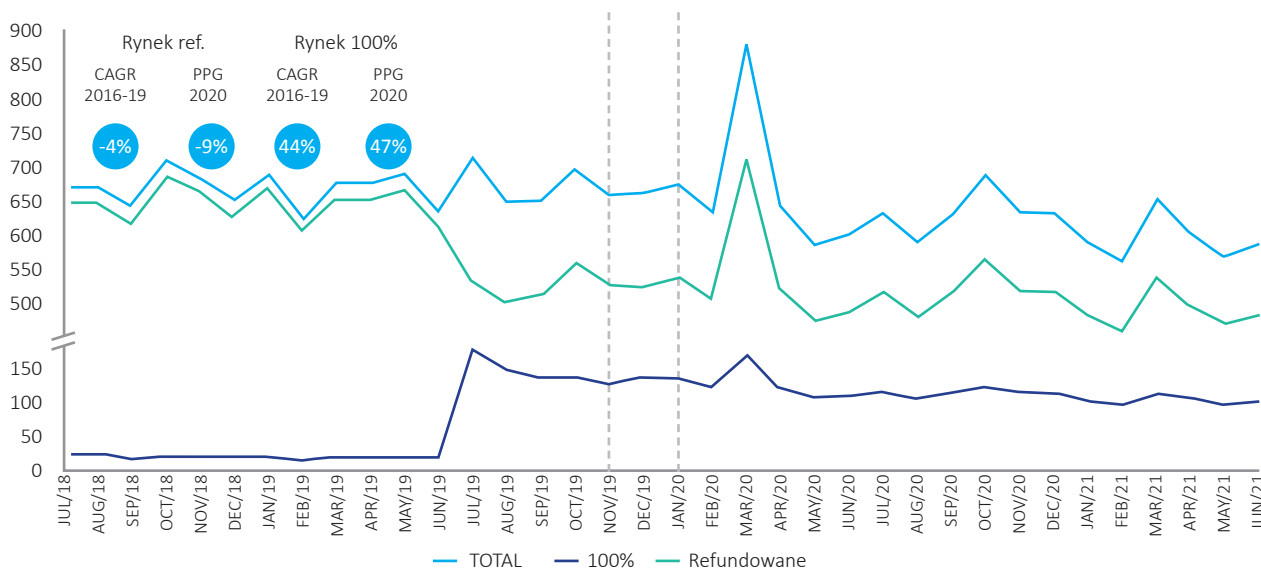
Analizując segment rynku leków przeciwcukrzycowych out-of-pocket warto wskazać, że pomimo wejścia w życie refundacji ww. leków na początku 2020 roku, nie zmalał ich wolumen w rynku 100% odpłatności. Po wejściu w życie przepisów refundacyjnych, część dotychczasowych pacjentów, (którzy przed refundacją finansowali terapię z własnych środków) przeszło na refundowaną terapię inhibitorami SGLT-2 lub analogami GLP-1. W związku z tym wzrost wolumenu sprzedaży inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1 w segmencie out-of-pocket, należy wiązać z faktem, że omawiane leki wybrało wielu nowych pacjentów, opłacających terapię z własnej kieszeni mimo wysokiej ceny, stanowiącej istotną barierę dla mniej zamożnej części społeczeństwa.

Podsumowując, zapotrzebowanie na inhibitory SGLT-2 oraz analogi GLP-1 stale wrasta niezależnie od refundacji lub ogólnych zmian na rynku. Dostrzegalne jest niewielkie zaspokojenie potrzeb lekowych pacjentów w tym segmencie rynku, gdyż mimo dużych wzrostów wciąż ich udział w całym rynku jest nieduży.

Ograniczona refundacja SGLT-2 i GLP-1, wprowadzona na przełomie 2019/20, objęła bardzo wąską grupę pacjentów i nie zahamowała nierefundowanej sprzedaży tych leków.

Refundacja dotyczy jedynie niektórych pacjentów przyjmujących ww. grupy leków – w 06/2021 zrefundowanych zostało tylko 36% wolumenu sprzedaży SGLT-2 i 35% GLP-1 czyli ok. 2/3 pacjentów musiało pokryć koszty terapii z własnych środków. W roku 2020 zrefundowanych zostało odpowiednio 32% i 28% wolumenu, co świadczy o tym, że udział grupy pacjentów objętych refundacją maleje.

Rysunek 6. Pochodne sulfonilomocznika, wolumen sprzedaży (tys. opak.), 07/2018-06/2021

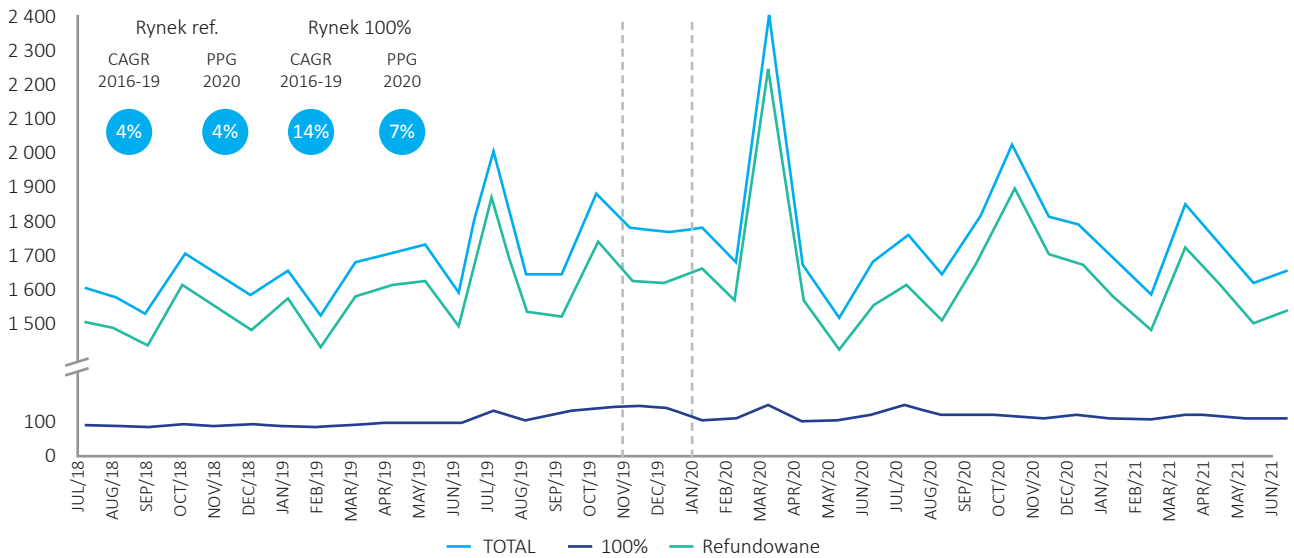


Źródło: IQVIA dane sell-out 06/2021

W przypadku pochodnych sulfonilomocznika obserwujemy zmiany w strukturze refundacji – zwiększenie udziału w rynku produktów pełnopłatnych, co jednak miało miejsce jeszcze przed wejściem w życie refundacji SGLT-2 i GLP-1.

Zarówno pochodne sulfonilomocznika, jak i metforminy, są obecne przede wszystkim na rynku refundowanym, rynek out-of-pocket stanowi jedynie niewielką część sprzedaży (17-20% całego wolumenu dla poch. sulfonilomocznika, 5-8% dla metformin).

Rysunek 7. Metforminy, wolumen sprzedaży (tys. opak.), 07/2018-06/2021



Źródło: IQVIA dane sell-out 06/2021

Niezależnie od refundacji SGLT-2/GLP-1, stabilna w czasie jest sprzedaż insuliny, co potwierdza m.in. porównanie CAGR 2016-19 vs PPG 2020 – wartości te utrzymują się na względnie stałym poziomie.

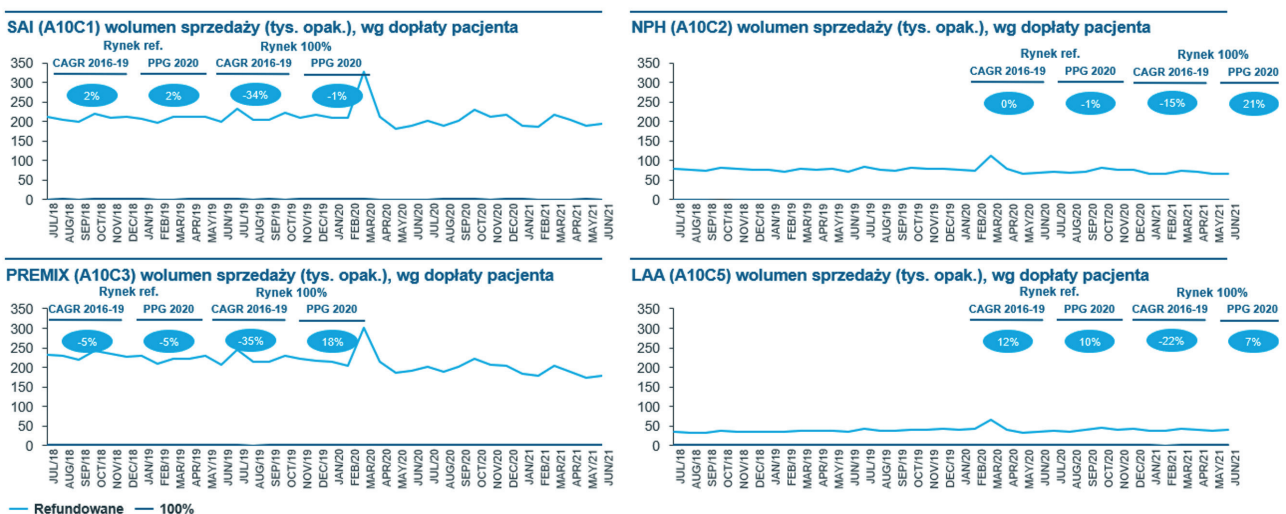
Dla insuliny SAI oraz mieszanek insulinowych CAGR 2016-19 = PPG 2020 i wynosi on, odpowiednio, 2% oraz -5%. Dla insuliny NPH CAGR 2016-19 = 0% vs PPG 2020 = -1%.

Należy pamiętać, że insuliny reprezentują przede wszystkim rynek refundowany i praktycznie nie występują na rynku out-of-pocket, który stanowi <1% wolumenu

sprzedaży tej grupy leków.

Powyższe liczby potwierdzają stabilność rynku insuliny, których pozycja wydaje się niezagrażona niezależnie od ograniczonej dostępności refundacji inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1. Z dużym prawdopodobieństwem zawdzięczają to faktowi, że aktualnie dostępne na polskim rynku gliflozyny są stosowane przede wszystkim w cukrzycy typu 2 natomiast insuliny są powszechnie stosowane także w cukrzycy typu 1. Przykładem jest tu Forxiga (dapagliflozyna), którą w cukrzycy typu 1 stosuje się dopiero gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.

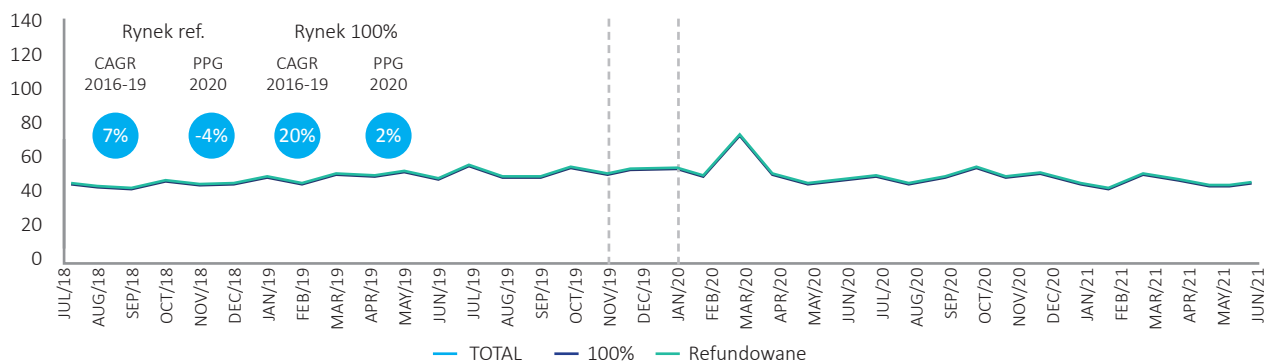
Rysunek 8. Insuliny, wolumen sprzedaży (tys. opak.), 07/2018-06/2021



Źródło: IQVIA dane sell-out 06/2021

Rynek inhibitorów DPP-4 utrzymuje się na względnie stałym poziomie, leki te występują niemal wyłącznie w 100% kategorii odpłatności, w której obserwujemy nieznaczne spowolnienie wzrostu wolumenowo (CAGR 2016-19 = 20% vs PPG 2020 = 2%). Jednak biorąc pod uwagę fakt, że pod względem terapeutycznym agoniści receptora GLP-1 są przedkładani nad inhibitory DPP-4, grupa ta ma szansę stać się dla inhibitorów DPP-4 poważnym konkurentem.

Rysunek 9. Inhibitory DPP-4, wolumen sprzedaży (tys. opak.), wg dopłaty pacjenta



Źródło: IQVIA dane sell-out 06/2021

Okres wprowadzenia refundacji SGLT-2 i GLP-1 zbiega się z czasem pandemii COVID-19, co potencjalnie utrudnia wyciągnięcie definitywnych wniosków na temat wpływu ww. refundacji na terapię cukrzycy w Polsce.

Analiza objęła burzliwy okres pandemii COVID-19, której oddziaływanie zbiegło się w czasie z początkowymi miesiącami refundacji nowoczesnych terapii przeciwcukrzycowych. Refundacja inhibitorów SGLT-2 weszła w życie w 11/2019 natomiast analogów GLP-1 w 01/2020, czyli krótko przed dotarciem pandemii do Polski, za który to moment oficjalnie przyjmuje się 03/2020.

Dla wszystkich omówionych wyżej grup w okresie 02-03/2020 obserwujemy istotny skok sprzedaży – był to okres robienia przez pacjentów nadwyżkowych zapasów leków związany z niepokojem społecznym oraz spodziewanymi brakami medykamentów w aptekach. Na przykładzie SGLT-2 można zaobserwować wzrost sprzedaży z 74 014 opak. w 02/2020 do 101 148 opak. w 03/2020. Dla analogów GLP-1 wartości te wyniosły odpowiednio 14 842 opak. (02/2020) vs 19 383 opak. (03/2020).

W pozostałych grupach obserwujemy podobny trend, np. dla pochodnych sulfonilomocznika sprzedaż w

03/2020 była aż o 39% wyższa niż w miesiącu poprzedzającym.

Wzmoczone wykupowanie leków „na zapas” może tworzyć pozory znacznego zwiększenia sprzedaży jednak w dłuższej perspektywie może to skutkować obniżeniem sprzedaży w następujących po „piku” okresach ze względu na konieczność wykorzystania zgromadzonych przez chorych nadwyżek.

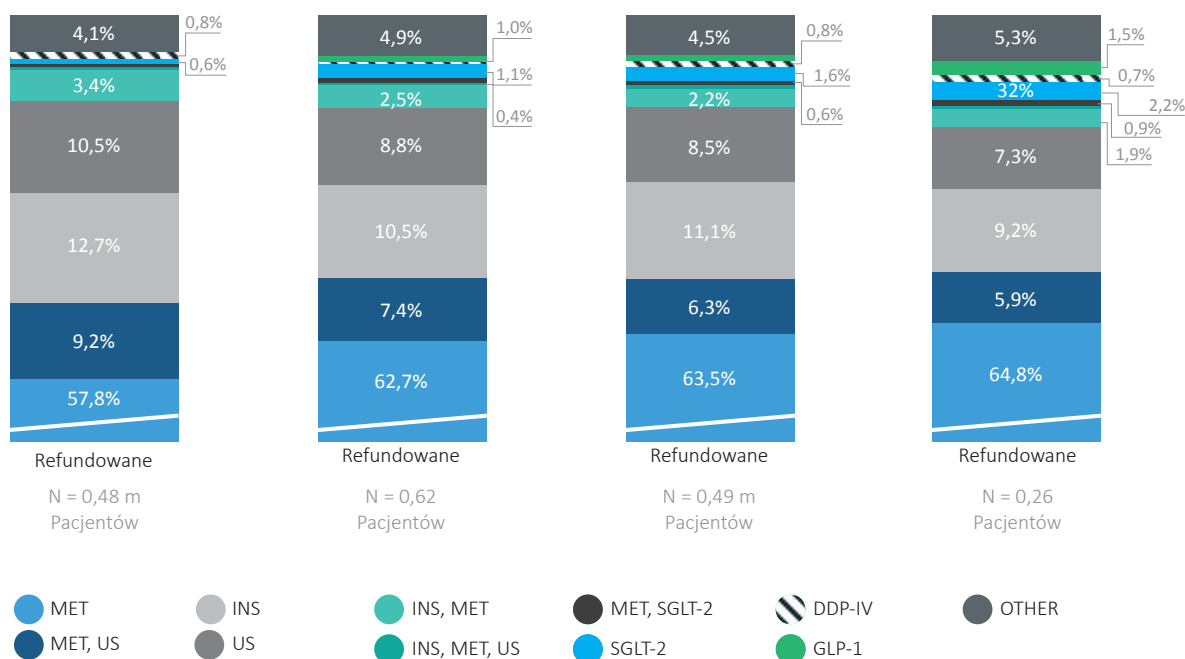
W związku z powyższym tzw. „pik covidowy” należy mieć na uwadze przy analizie trendów, ponieważ może on zaburzać całościowy obraz rynku.

Analiza udziału leków SGLT-2, GLP-1 i insulin w leczeniu pacjentów cukrzycowych ogółem oraz w inicjacjach terapii.

Refundacja SGLT-2 i GLP-1 nie wpłynęła w istotny sposób na liczbę inicjacji terapii w 2020 roku, bardziej zauważalny wzrost takich inicjacji nastąpił dopiero w pierwszej połowie 2021 roku przy jednoczesnym spadku udziału inicjacji insuliną.

Inicjacje zostały przeanalizowane na populacji liczącej od 0,26 mln (06/2021) do 0,62 mln pacjentów (2019) natomiast udziały pacjentów wg stosowanej terapii przebadano dla całkowitej populacji – od 1,25 mln pacjentów (YTD 06/2021) do 1,74 mln pacjentów w 2019.

Rysunek 3. (1) Wartość sprzedaży (m PLN) oraz (2) wolumen sprzedaży (m opak.) pełnopłatnych leków p/cukrzycowych wg klasy ATC3, 2016-06/2021 YTD



Źródło: Baza recept IQVIA – 2018-06/2021 – pacjenci zainicjowani w terapii p.cukrzycowej (nigdy nie występujący w terapii lub z minimum 12-miesięczną przerwą w terapii p. cukrzycowej)

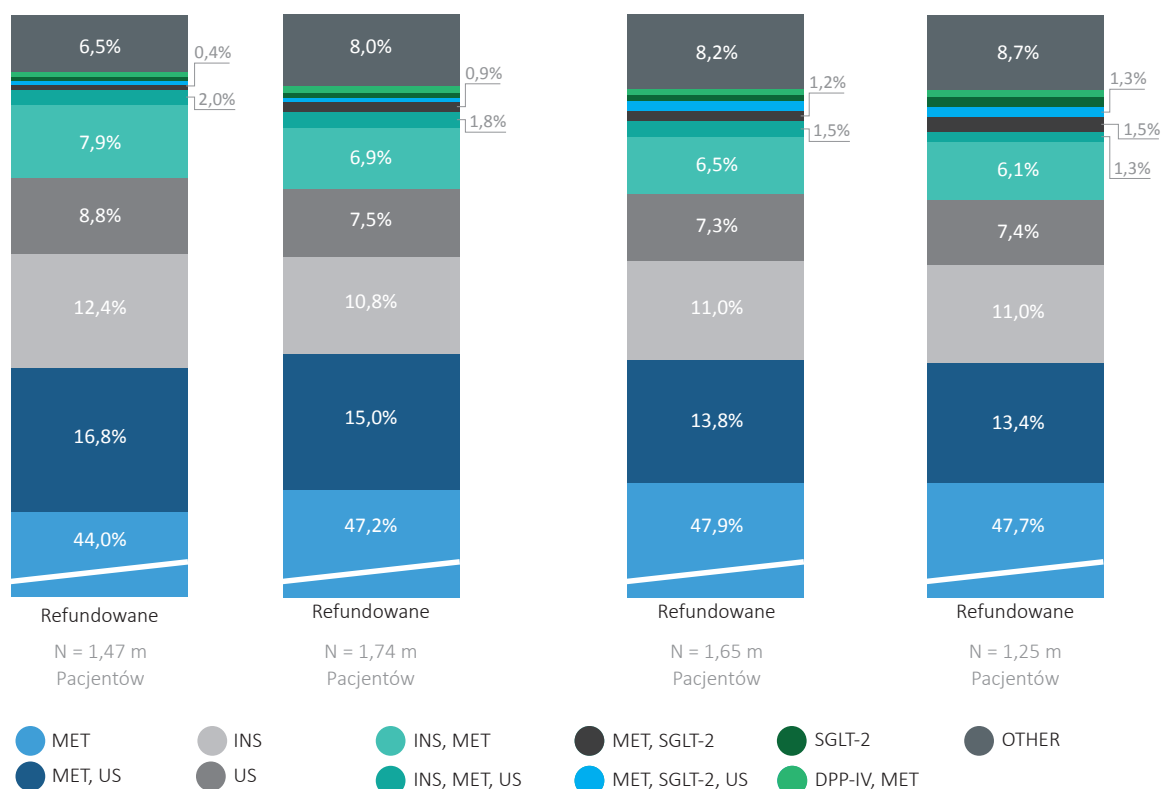
Udział pacjentów inicjowanych pochodnymi sulfonilomocznika pozostał na względnie tym samym poziomie tuż po wprowadzeniu refundacji inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1 (8,8% inicjacji w 2019 roku vs 8,5% w 2020 roku). Znaczniejszy spadek udziału SU w inicjacjach można zauważyć dopiero w 2021 roku – udział ten spadł do 7,3%. Podobny trend obserwujemy w przypadku połączeń sulfonilomocznika z metforminą (MET, SU) albo z metforminą oraz insuliną (INS, MET, SU).

Analiza danych aptecznych potwierdza hipotezę, że inicjacje terapii insuliną są zależne od inicjacji terapii innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Pomiędzy rokiem 2017 a 2018 nastąpił spadek udziału inicjacji leczenia insuliną w rynku inicjacji o 2,2 punktów procentowych (17%). Równocześnie, analizowanemu spadkowi towarzyszył wzrost o 4,9 punktów procentowych (8%)

udziału leczenia metforminą (MET) w ogólnej liczbie inicjacji. Podobnie refundacji inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1 towarzyszył spadek o 1,9 punktów procentowych (18%) udziału inicjacji leczenia insuliną w ogólnej liczbie inicjacji. Analizując te informacje w świetle badania ilościowo-jakościowego, oznacza to, że lekarze na określonym etapie leczenia (po nieudanym leczeniu SU, MET) chętniej inicjują terapię inhibitorami SGLT-2 oraz analogami GLP-1 niż insuliną.

Obserwujemy rosnące znaczenie analogów GLP-1 w inicjacjach porównując rozkład kategorii TOP 10 dla wszystkich pacjentów w porównaniu z TOP 10 dla inicjacji. Pacjenci leczeni analogami GLP-1 obecni są w TOP 10 schematów leczenia pod względem inicjacji, podczas gdy brak ich w TOP 10 wszystkich terapii przeciwcukrzycowych.

Rysunek 11. Udział pacjentów w terapiach, wszystkie recepty



Źródło: Baza recept IQVIA – 2018-06/2021 – wszyscy pacjenci w Polsce regularnie obserwowani w panelu aptecznym IQVIA (min. 1 raz na kwartał w danym roku)

Analizując pacjentów pod kątem udziału poszczególnych terapii w całkowitej liczbie recept w rynku leków przeciwcukrzycowych, można zauważyć, że niepodważalnym liderem jest metformina. Metforminą jest leczona niemal połowa pacjentów cukrzycowych (47,7% w 2019 roku). Wprowadzenie na listy refundacyjne inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1 nie zmieniło znacząco udziału tej kategorii w rynku. Na względnie stałym poziomie utrzymują się również udziały pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny. Insuliny od momentu refundacji SGLT-2/GLP-1 utrzymują swój udział na poziomie 11%, natomiast pochodne sulfonilomocznika: 7,3-7,4%. Spadek zaobserwowano dla kombinacji metformin z SU – w 2019 stanowiły one 15% preskrypcji a w 06/2021 już tylko 13,4%.

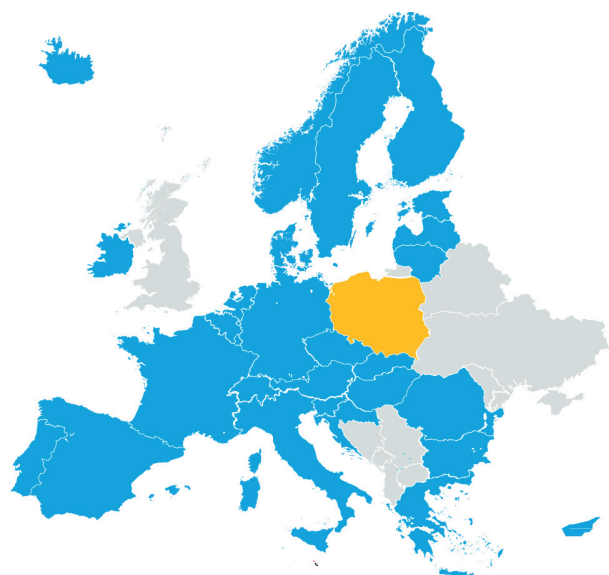
Obserwujemy wzrostu udziału liczby pacjentów stosujących terapie nowoczesne, do których zaliczamy inhibito-

ry SGLT-2 i analogi GLP-1. Inhibitory SGLT-2 (w monoterapii oraz w połączeniach z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika) odnotowały wzrost z 1,1% w 2018 do 4% w 06/2021. Z kolei udział w inicjacjach dla SGLT-2 (uwzględniając połączenie z metforminą) łącznie z GLP-1 zwiększył się z 1% do 4,6% (2018 vs 06/2021).

Refundacja w krajach UE/EFTA

Spośród 30 krajów UE i EFTA Polska pozostaje jedynym krajem (z nielicznymi wyjątkami), gdzie pacjenci z cukrzycą typu 2 mają najbardziej ograniczony dostęp do refundacji leczenia kardioprotekcyjnego, wydłużającego ich życie - inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1 – względem wytycznych klinicznych.

Refundacja w krajach UE/EFTA



Rozkład geograficzny refundacji inhibitorów SGLT-2 w Europie

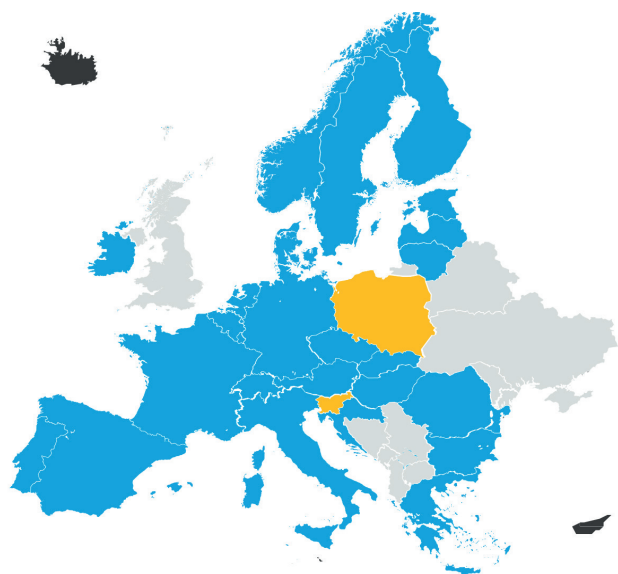
- REFUNDACJA BARDZO WĄSKA
- JEDEN ETAP LECZENIA
+ DODATKOWE LICZNE OGRANICZENIA
- REFUNDACJA ZGODNIE Z WYTYCZNYMI
LUB Z NIEWIELKIMI OGRANICZENIAMI
- BRAK REFUNDACJI
- KRAJE POZA UE/EFTA

Kraj UE/EFTA	PRODUKT REFUNDOWANY	WARUNKI REFUNDACJI
AUSTRIA	TAK	Diabetologia: lek refundowany u pacjentów z HbA1c >7%, nie refundowany w kombinacji z DPP4.
BELGIA	TAK	Lek refundowany w diabetologii - brak ograniczeń.
BUŁGARIA	TAK	Lek refundowany w diabetologii - brak ograniczeń.
CHORWACJA	TAK	Diabetologia: 1. Dołączenie do standardowej terapii przeciwcukrzycowej u pacjentów z nieuregulowaną glikemią, którzy nie uzyskują (zadowalającej) kontroli. 2. Dołączenie do insuliny. Lek refundowany u pacjentów z BMI ≥27. Preskrypcja tylko przez lekarzy diabetologów i internistów.
CYPR	TAK	Lek refundowany w ramach procedury przetargowej.
CZECHY	TAK	Diabetologia - lek refundowany: 1. w terapii podwójnej w dołączeniu do metforminy, 2. w dołączeniu do metforminy i insuliny lub w dołączeniu tylko do insuliny.
DANIA	TAK	Lek refundowany w diabetologii i kardiologii - brak ograniczeń.
ESTONIA	TAK	Diabetologia: lek nie refundowany w monoterapii, ograniczenie BMI do wartości >30.
FINLANDIA	TAK	Lek refundowany w diabetologii i kardiologii - brak ograniczeń.
FRANCJA	TAK	Diabetologia: rozpoczęcie terapii przez lekarza specjalistę.
GRECJA	TAK	Diabetologia - refundacja w cukrzycy typu 2: 1. w terapii podwójnej, tylko w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji pochodnych sulfonilomocznika lub jeśli u pacjenta występuje ryzyko hipoglikemii lub jej powikłań, 2. w skojarzeniu z insuliną z lub bez innych leków przeciwcukrzycowych.
HISZPANIA	TAK	Lek refundowany w diabetologii - brak ograniczeń.
HOLANDIA	TAK	Diabetologia: refundowany tylko w terapii skojarzonej z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika, u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika i nie mogą być leczeni insuliną.
IRLANDIA	TAK	Lek refundowany w diabetologii - brak ograniczeń.
ISLANDIA	TAK	Lek refundowany w diabetologii - brak ograniczeń.

Kraj UE/EFTA	PRODUKT REFUNDOWANY	WARUNKI REFUNDACJI
LITWA	TAK	Lek refundowany w diabetologii - brak ograniczeń.
LUKSEMBURG	TAK	Lek refundowany w diabetologii - brak ograniczeń.
LICHTENSTEIN	TAK	Diabetologia: Forxiga jest wskazana u dorosłych z typem 2 cukrzycy w celu poprawy kontroli glikemii. Jako monoterapia, jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii. W skojarzeniu z doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi (metformina, inhibitory DPP-4 [z lub bez metforminy], pochodne sulfonilomocznika) i/lub insuliną (z lub bez metforminy), jeśli to leczenie, stosowane razem z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Terapia skojarzona z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi wymaga akceptacji ubezpieczyciela po konsultacji niezależnego lekarza. Kardiologia: Forxiga jest refundowana, z wyłączeniem skojarzenia z sakubitrylem / walsartanem.
ŁOTWA	TAK	Diabetologia: lek refundowany w terapii podwójnej i potrójnej.
MALTA	NIE	
NIEMCY	TAK	Lek refundowany w diabetologii i kardiologii - brak ograniczeń.
NORWEGIA	TAK	Diabetologia: refundacja tylko w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy i/lub insuliną.
PORTUGALIA	TAK	Diabetologia: refundowany tylko w terapii skojarzonej z metforminą (tylko w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania podczas leczenia metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika).
RUMUNIA	TAK	Diabetologia: lek nie refundowany w monoterapii.
SŁOWACJA	TAK	Diabetologia: Preskrypcja tylko przez lekarzy specjalistów. Refundowany u pacjentów z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI >28 , w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną i metforminą.
SŁOWENIA	TAK	Diabetologia: Preskrypcja tylko przez lekarzy specjalistów. Refundowany tylko w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika. Refundowany w terapii skojarzonej z insuliną. Refundowany w terapii trójkowej. Wyjątek stanowią pacjenci, u których ze względu na ryzyko zawodowe terapia insuliną nie jest możliwa.
SZWAJCARIA	TAK	Diabetologia: Forxiga jest wskazana u dorosłych z typem 2 cukrzycy w celu poprawy kontroli glikemii. Jako monoterapia, jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii. W skojarzeniu z doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi (metformina, inhibitory DPP-4 [z lub bez metforminy], pochodne sulfonilomocznika) i/lub insuliną (z lub bez metforminy), jeśli to leczenie, stosowane razem z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Terapia skojarzona z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi wymaga akceptacji ubezpieczyciela po konsultacji niezależnego lekarza. Kardiologia: Forxiga jest refundowana, z wyłączeniem skojarzenia z sakubitrylem / walsartanem.
SZWECJA	TAK	Diabetologia: refundowany w terapii skojarzonej z metforminą.
WĘGRY	TAK	Diabetologia: refundowany po monoterapii metforminą, w kombinacji z metforminą lub w kombinacji z pochodnymi sulfonilomocznika.
WŁOCHY	TAK	Diabetologia: preskrypcja tylko przez lekarzy specjalistów.
POLSKA	TAK	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość.

Źródło: Na podstawie danych refundacyjnych Forxiga od firmy Astrazeneca, wg stanu na czerwiec 2021

Refundacja analogów GLP-1 w Europie



Rozkład geograficzny refundacji analogów GLP-1 w Europie

- REFUNDACJA BARDZO WĄSKA
- JEDEN ETAP LECZENIA
+ DODATKOWE LICZNE OGRANICZENIA
- REFUNDACJA ZGODNIE Z WYTYCZNYMI
LUB Z NIEWIELKIMI OGRANICZENIAMI
- BRAK REFUNDACJI
- KRAJE POZA UE/EFTA

Kraj UE/EFTA	PRODUKT REFUNDOWANY	WARUNKI REFUNDACJI
AUSTRIA	TAK	U pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków doustnych z HbA1c > 8,0% i BMI > 30 kg/m ² . Do stosowania w skojarzeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem, tiazolidindionem i/lub insuliną; poziom refundacji: 100%
BELGIA	TAK	Po niepowodzeniu leczenia 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, z HbA1c ≥ 7,5% i BMI > 30 kg/m ² . Terapia może być kontynuowana, jeżeli po roku terapii poziom HbA1c jest niższy niż 7% lub został osiągnięty spadek poziomu HbA1c o 1%; poziom refundacji: 100%
BUŁGARIA	TAK	Po niepowodzeniu leczenia metforminą i sulfonilomocznikiem stosowanymi min. 6 miesięcy u pacjentów z HbA1c > 7,5 i BMI > 30. Możliwe stosowanie w skojarzeniu z insuliną ludzką; możliwa zmiana leczenia na Trulicity z preparatów DPP-4, SGLT-2 i innych GLP-1; u pacjentów po zawale lub udarze brak konieczności wcześniejszej terapii sulfonilomocznikiem przez min. 3 miesiące; poziom refundacji: 100%
CHORWACJA	TAK	U pacjentów po niepowodzeniu terapii dwoma lekami doustnymi lub skojarzenia leków doustnych i insuliny, którzy nie osiągnęli HbA1c < 7% i którzy: a) mają BMI ≥ 30 kg/m ² b) mają BMI ≥ 28 kg/m ² i stwierdzoną chorobę sercowo-naczyniową. Terapia refundowana może być kontynuowana jeśli po 6 miesiącach wystąpi odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja HbA1c o min. 0,5% i/lub redukcja masy ciała o min 3%; poziom refundacji: 100%
CYPR	NIE	
CZECHY	TAK	W skojarzeniu z metforminą i/lub sulfonilomocznikiem lub z pochodną tiazolidindionu u pacjentów którzy mimo stosowania tych substancji przez co najmniej 3 miesiące nie osiągnęli HbA1c poniżej 60 mmol/mol. Aby refundacja mogła być kontynuowana po 6 miesiącach stosowania dłużej poziom HbA1c u pacjenta powinien ulec zmniejszeniu o co najmniej 7%
DANIA	TAK	Pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli wystarczającej kontroli glikemii w trakcie leczenia metforminą w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym lub kiedy dodatkowa terapia z innym lekiem przeciwcukrzycowym jest nieodpowiednia w ocenie lekarza prowadzącego; poziom refundacji: Poziom refundacji zależy od wieku pacjenta oraz sumarycznych wydatków na leki w danym roku. Im wyższe wydatki tym wyższy poziom refundacji.

Kraj UE/EFTA	PRODUKT REFUNDOWANY	WARUNKI REFUNDACJI
ESTONIA	TAK	U pacjentów po niepowodzeniu 2 leków doustnych, z BMI ≥ 32 kg/m ² i HbA1c $> 7,5\%$ z poziomem refundacji 75%. Jeśli BMI < 32 kg/m ² poziom refundacji wynosi 50%. Terapia refundowana nie może być kontynuowana jeśli w ciągu 6 miesięcy poziom HbA1c nie ulegnie zmniejszeniu o 1% i/lub masa ciała nie ulegnie zmniejszeniu o minimum 3%.
FINLANDIA	TAK	Pacjenci z BMI ≥ 30 , po niepowodzeniu wcześniejszej doustnej terapii przeciwcukrzycowej. Trulicity jest objęte refundacją w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym z insuliną.; poziom refundacji: 65%
FRANCJA	TAK	Refundacja w skojarzeniu z metforminą, metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i insuliną. - w skojarzeniu z metforminą w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji pochodnych sulfonilomocznika przy poziomie HbA1c $\geq + 1\%$ powyżej celu terapeutycznego i BMI ≥ 30 kg/m ² - w skojarzeniu z dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i BMI ≥ 30 kg/m ² : - z metforminą i sulfonilomocznikiem po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych i poziomie HbA1C 1% powyżej celu terapeutycznego - po niepowodzeniu 3 doustnych leków przeciwcukrzycowych. W terapii trójkowej w skojarzeniu z metforminą i insuliną przy BMI ≥ 30 kg/m ² ; poziom refundacji: 100%
GRECJA	TAK	wskazanie rejestracyjne; poziom refundacji: 90%
HISZPANIA	TAK	W leczeniu skojarzonym (w tym z insuliną) u pacjentów z BMI > 30 , u których osiągnięcie kontroli glikemii przy pomocy diety i ćwiczeń fizycznych było niewystarczające; poziom refundacji: odpłatność pacjenta wynosi 10% ceny, ale nie więcej niż 4,24 euro za opakowanie
HOLANDIA	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m², z niewystarczającą kontrolą glikemii w trakcie leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika w maksymalnych tolerowanych dawkach, niestosujących insuliny. • W terapii skojarzonej z metforminą i insuliną bazalną u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² z niewystarczającą kontrolą glikemii po ≥ 3 miesiącach leczenia optymalnymi dawkami insuliny bazalnej w skojarzeniu z metforminą (z lub bez pochodnej sulfonilomocznika) w maksymalnych tolerowanych dawkach.; poziom refundacji: 100%
IRLANDIA	TAK	wskazanie rejestracyjne; poziom refundacji: 100%
ISLANDIA	NIE	
LITWA	TAK	U pacjentów z BMI ≥ 35 i HbA1c $\geq 7\%$ w terapii trójkowej lub dwulekowej gdy metformina jest przeciwwskazana. Terapia refundowana nie może być kontynuowana jeśli po 6 miesiącach HbA1c nie ulegnie zmniejszeniu o min. 1% lub jest większe niż 7% a BMI nie ulegnie zmniejszeniu o min 3%.; poziom refundacji: 100%
LUKSEMBURG	TAK	wskazanie rejestracyjne; poziom refundacji: 100%
LICHTENSTEIN	TAK	a) w skojarzeniu z metforminą, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, metforminą i pioglitazonem b) w skojarzeniu z insuliną posiłkową z lub bez metforminy, c) u pacjentów z BMI ≥ 28 ; brak równoczesnego stosowania refundowanych leków stosowanych w celu obniżenia masy ciała; poziom refundacji: 100%
ŁOTWA	TAK	Terapia inicjowana przez endokrynologa. Pacjenci z BMI ≥ 35 kg/m ² którzy stosując metforminę i/lub sulfonilomocznik lub w przypadku terapii trójkowej metforminą, sulfonilomocznikiem, DPP-4, pioglitazonem albo SGLT-2, nie osiągnęli odpowiedniej kontroli glikemii zdefiniowanej HbA1c $< 7\%$. Terapia musi zostać przerwana, jeśli pacjent rozpocznie stosowanie insuliny (oprócz pacjentów z BMI ≥ 40 kg/m ²) lub jeśli w ciągu 6 miesięcy leczenia poziom HbA1c nie ulegnie zmniejszeniu o 1% i/lub masa ciała nie zostanie zmniejszona o co najmniej 3%.; poziom refundacji: 100%
MALTA	NIE	
NIEMCY	TAK	wskazanie rejestracyjne; poziom refundacji: 100%

Kraj UE/EFTA	PRODUKT REFUNDOWANY	WARUNKI REFUNDACJI
NORWEGIA	TAK	W skojarzeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika i/lub insuliną bazalną u pacjentów nie osiągających odpowiedniej kontroli glikemii w trakcie terapii optymalnymi dawkami leków; poziom refundacji: Pacjent płaci za leki maksymalnie 2185 NOK w ciągu roku. Po przekroczeniu tego poziomu wszystkie leki są bezpłatne
PORTUGALIA	TAK	Jako 2 lub 3 linia leczenia u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m ² ; poziom refundacji: 90%
RUMUNIA	TAK	Brak ograniczenia w zakresie BMI i poziomu HbA1c; dwu- lub trój-skojarzona terapia, także jako dodatek do insulinoterapii; poziom refundacji: 100%
SŁOWACJA	TAK	Po niepowodzeniu leków doustnych u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m ² ; Terapia refundowana musi zostać przerwana, jeśli w ciągu 6 miesięcy leczenia poziom HbA1c nie ulegnie zmniejszeniu o minimum 1%; poziom refundacji: 100%
SŁOWENIA	TAK	U pacjentów nieskutecznie leczonych 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w maksymalnych dawkach z BMI ≥ 30 kg/m ² . Terapia może być kontynuowana, jeżeli poziom HbA1c został obniżony o ponad 1% po 6 miesiącach terapii. U pacjentów potrzebujących odroczenia rozpoczęcia insulinoterapii z racji wykonywanej pracy; poziom refundacji: 100%
SZWAJCARIA	TAK	a) w skojarzeniu z metforminą, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, metforminą i pioglitazonem z niewyrównaniem poziomem glukozy b) w skojarzeniu z insuliną posiłkową z lub bez metforminy u pacjentów z niewyrównanym poziomem glukozy mimo stosowania Trulicity, c) u pacjentów z BMI ≥ 28 ; brak równoczesnego stosowania refundowanych leków stosowanych w celu obniżenia masy ciała; poziom refundacji: 100%
SZWECJA	TAK	Dla pacjentów po wcześniejszej terapii metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub insuliną lub kiedy terapia metforminą lub pochodną sulfonilomocznika jest nieodpowiednia. Refundacją nie jest objęta terapia skojarzona z insuliną bazalną; poziom refundacji: Pacjent płaci za leki maksymalnie 2200 SEK w ciągu roku. Po przekroczeniu tego poziomu wszystkie leki są bezpłatne.
WĘGRY	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli po 3 miesiącach stosowania metforminy i zmiany stylu życia osiągnięcie optymalnego poziomu glikemii (HbA1c < 7%) było niemożliwe • W skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem (przy nietolerancji lub niepowodzeniu terapii metforminą) • W terapii dwu- lub trójkowej zgodnie z zapisami ChPL; poziom refundacji: 70%
WŁOCHY	TAK	W dwu- lub trójkowej terapii w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną u: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów bez odnotowanego zdarzenia sercowo-naczyniowego z co najmniej jednym pomiarem HbA1c > 7% • Pacjentów z odnotowanym zdarzeniem sercowo-naczyniowym lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym niezależnie od poziomu HbA1c • U wspomnianych pacjentów musi występować zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii lub przeciwwskazania do zastosowania innych leków przeciwcukrzycowych; poziom refundacji: 100%
POLSKA	TAK	Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu; poziom refundacji 70%

Źródło: Na podstawie danych refundacyjnych Trulicity od firmy Eli Lilly, wg stanu na czerwiec 2021



Rozdział III

Ocena blisko 2 letniej refundacji nowoczesnych terapii w cukrzycy typu 2 w Polsce - badanie ankietowe jakościowe i ilościowe wśród diabetologów i pacjentów.

IQVIA,

konsultacja merytoryczna Komitet Sterujący

1. Kontekst badania

W listopadzie 2019 roku Ministerstwo Zdrowia objęło refundacją inhibitory SGLT2, natomiast od stycznia 2020 również dwa leki z grupy analogów GLP-1. Jednak w obu przypadkach obowiązują duże ograniczenia wskazań w zakresie historii leczenia i profilu pacjenta (nieskuteczność terapii dwoma lekami doustnymi, przed włączeniem insuliny, HbA1c \geq 8% i obciążenia kardiologiczne).

Wytyczne European Society of Cardiology (ESC 2019) i European Association for the Study of Diabetes (EASD 2020), Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2021 rekomendują stosowanie nowoczesnych leków przeciwhiperglykemicznych (inhibitory SGLT2 i analogi GLP-1) u chorych z wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z udokumentowaną ChS-N, PChN, niewydolnością serca zdecydowanie szerzej, czyli:

- 1) przy HbA1c \geq 7% lub niezależnie od kontroli glikemii
- 2) na każdym etapie leczenia cukrzycy

W powyższym kontekście pojawia się pytanie o potrzebę zwiększenia dostępności inhibitorów SGLT2 oraz analogów GLP-1 w Polsce i ocenę ponad rocznych doświadczeń z obecnej refundacji. W tym celu zostało zrealizowane niniejsze badanie wśród diabetologów i pacjentów.

2. Wprowadzenie metodyczne

Badanie objęte poniższym raportem zostało wykonane przez IQVIA – badanie jakościowe odbyło się w kwietniu 2021 roku – zostało zrealizowane metodą pogłębionych indywidualnych wywiadów telefonicznych (TDI), których długość wynosiła ok. 60 min. Próba badawcza pochodziła z całej Polski i została dobrana z zachowaniem alokacji na województwo oraz wielkość miejscowości. Badanie zostało przeprowadzone na grupie 8 diabetologów oraz 12 pacjentów z CT2. Lekarze diabetolodzy pochodzili

z leczenia otwartego (większość czasu pracy), lekarze inicjują i stosują leczenie inhibitorami SGLT2 oraz analogami GLP-1 oraz pochodzą z różnych regionów Polski. Pacjenci z CT2 to pacjenci, którzy:

- korzystają z refundowanych inhibitorów SGLT2 oraz analogów GLP-1 (4 wywiady),
- którzy nie stosują inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 (4 wywiady),
- którzy nie otrzymali refundowanych inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 choć były ku temu wskazania medyczne (4 wywiady).

Badanie ilościowe zostało przeprowadzone w okresie 07-27 maja 2021 roku, za pomocą metody wywiadów internetowych CAWI (computer assisted web interview) ze wsparciem rekrutacji CATI i F2F, natomiast długość wywiadu wynosiła 20 min. Badania ilościowe zostały przeprowadzone na grupie 50 diabetologów, którzy pochodzili z całej Polski – próba została dobrana z zachowaniem alokacji na województwa oraz wielkość miast. Badani diabetolodzy:

- Pracowali w specjalizacji przynajmniej 3 lata.
- Spędzają w lecnictwie otwartym (przychodnia, gabi-

et) ponad 50% całkowitego czasu pracy.

- W ciągu przeciętnego tygodnia pracy przyjmują przynajmniej 30 pacjentów z CT2.
- Inicjują i stosują inhibitory SGLT2 oraz analogi GLP-1.

Niniejszy raport podsumowuje wnioski płynące z tego badania.

3. Inhibitory SGLT2 i analogi GLP-1 w terapii cukrzycy

Zdaniem badanych diabetologów inhibitory SGLT2 i analogi GLP-1 zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi i wytycznymi klinicznymi mają szerokie wskazania do zastosowania w cukrzycy typu 2. **Są rekomendowane jako lek z wyboru u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, na każdym etapie leczenia choroby, od HbA1c ≥ 7 lub niezależnie od kontroli glikemii** przede wszystkim ze względu na ich właściwości kardioprotekcyjne.

Diabetolodzy oceniają, że w przypadku braku ograniczeń refundacyjnych stosowaliby inhibitory lub analogi u niemal 60% swoich pacjentów, czyli u trzy razy większej grupy niż obecnie.

Stosowanie inhibitorów SGLT2 lub analogów GLP-1				
	Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi refundacji		w przypadku braku ograniczeń refundacyjnych	
	Średnia liczba pacjentów	Średni udział wśród wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2	Średnia liczba pacjentów	Średni udział wśród wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2
Inhibitory	51	14%	109	31%
Analog GLP-1	17	5%	61	17%
Zarówno inhibitory SGLT2 jak i analogi GLP-1	10	3%	48	13%
GLP-1	79	22%	218	59%

Podstawa: wszyscy diabetolodzy, n=50; 100%=pacjenci z cukrzycą typu 2

Stosowane są tym samym niestety średnio tylko u 1 na 5 pacjentów z CT2 (22%) pełnopłatnie lub w ramach refundacji. 4 na 5 pacjentów w Polsce z CT2 nie jest zabezpieczona kardiologicznie preparatami z grupy SGLT-2 lub GLP-1 mimo, że takiego zabezpieczenia potrzebują. Aż 72% pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2 lub GLP-1 pokrywa koszt terapii z własnych środków, z czego odpowiednio 24% i 35% po pewnym czasie rezygnuje z kuracji z uwagi na zbyt wysokie koszty leczenia.

W opinii diabetologów uczestniczących w badaniu jakościowym inhibitory SGLT2 i analogi GLP-1 są obecnie często rozważane w leczeniu cukrzycy typu 2, ale główną barierą do ich powszechnego stosowania jest cena.

Ten punkt widzenia potwierdzają pacjenci. **Jedyną wadą inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 sygnalizowaną przez pacjentów uczestniczących w badaniu jakościowym jest wysoka cena tych leków.**

Wg lekarzy biorących udział w badaniu iSGLT2 oraz aGLP-1 są polecane przez nich polskim pacjentom w stosowaniu w terapii cukrzycy z poniższych powodów, które były zbieżne z opinia ankietowanych pacjentów :

- **Kardioprotekcja** – udowodnione działanie kardioprotekcyjne (co ma kluczowe znaczenie w przypadku pacjentów z CT2), leki te opóźniają wystąpienie powikłań kardiologicznych, a tym samym potencjalnie przedłużają życie pacjentów.

- **Opóźnienie inicjacji insulinoterapii i spadek zapotrzebowania na insulinę** – badani diabetolodzy są zgodni, że zastosowanie inhibitorów SGLT2 (70% badanych) lub analogów GLP-1 (76% badanych) jest skutecznym sposobem na odsunięcie w czasie włączenia insulinoterapii w proces leczenia pacjenta. U części pacjentów udaje się obniżyć dawki insuliny (spadek zapotrzebowania) lub nawet ją odstawić w leczeniu cukrzycy typu 2.

- **Obniżenie masy ciała** – znaczna grupa pacjentów z CT2 ma za wysoką masę ciała. Spadek masy ciała może poprawić wyniki związane z leczeniem cukrzycy, ale także innych chorób towarzyszących.

- **Wysokie bezpieczeństwo stosowania** – rzadkie działania uboczne po zastosowaniu leków, niewiele przeciwwskazań do ich stosowania.

- **Atrakcyjna forma podania** – zaletą iSGLT2 jest doustna forma podania leku. Z kolei niektóre aGLP-1 stosowane są tylko raz w tygodniu, co zwiększa wygodę terapii.

- **Nie powodują hipoglikemii** – Każda hipoglikemia niesie ze sobą ryzyko groźnych powikłań.

Opinia diabetologów była zbieżna z opinią ankietowanych pacjentów. **Pacjenci stosujący w leczeniu inhibito-**

ry SGLT2 i analogi GLP-1 (z refundacją lub bez przysługującej refundacji) oceniają je bardzo pozytywnie – jako skuteczne i bezpieczne w terapii cukrzycy typu 2.

Dla ankietowanych pacjentów szczególne znaczenie miały opóźnianie insulinoterapii i nie powodowanie hipoglikemii.

a. Opóźnienie insulinoterapii z perspektywy pacjenta

Większość pacjentów obawia się włączenia insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2 i stara się opóźnić ten moment – włączenie do terapii inhibitorów SGLT2 lub analogów GLP-1 odpowiada na te potrzeby.

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu (w tym stosujący obecnie insulinoterapię) postrzegają ją jako terapię mniej wygodną od leczenia doustnego, ograniczającą codzienne funkcjonowanie. Inicjacja insulinoterapii wiąże się dla pacjenta z koniecznością zdobycia nowej wiedzy – obsługi penów, wyliczania dawek insuliny. Ponadto insulinoterapia postrzegana jest jako potencjalnie niebezpieczne leczenie (np. w przypadku pomyłki w dawkowaniu insuliny konsekwencje mogą być bardzo groźne).



Insulinoterapia - wady

- **Mała wygoda stosowania insuliny, konieczność iniekcji** (czasami wielokrotnych w ciągu dnia) – **łatwiej stosować terapię doustną**
- **Iniekcje są nieprzyjemne dla pacjentów i mogą powodować wać krwiaki, zrosty.**
- **Pacjenci obawiają się pomyłki podczas przygotowania dawki leku** (co może mieć groźne konsekwencje dla zdrowia).
- **Większe zagrożenie hipoglikemią** (opinia części pacjentów).
- **Mało dyskretna terapia** (np. podczas spotkania towarzyskiego konieczność wykonania iniekcji).
- **Konieczność przechowywania insuliny w lodówce** (co jest kłopotliwe np. podczas podróży).
- **Stosując insulinoterapię pacjent musi nosić wszędzie ze sobą cały „ekwipunek”** (np. insulinę, wstrzykiwacze, glukometr, coś słodkiego do picia / jedzenia).



Insulinoterapia - zalety

- **Skuteczna terapia, efektywnie reguluje poziom cukru** (szczególnie hipoglikemii, którą trudno było ustawić u pacjenta lekami doustnymi).
- **Pacjenci zauważają znaczną poprawę samopoczucia po zainicjowaniu insulinoterapii - jeśli wcześniejsze leczenie doustne nie było skuteczne.**
- **Brak skutków ubocznych ze strony układu pokarmowego** (w porównaniu do leczenia doustnego).
- **Możliwość zmniejszenia reżimu dotyczącego diety aktywności fizycznej** (można dostosować dawkę insuliny do posiłku, nie trzeba ściśle przestrzegać diety).

»

Wydaje mi się, że tabletki są takie mniej kłopotliwe niż insulino-terapia. Tak się człowiek trochę boi tej insulino-terapii. Insulino-terapia to mi się kojarzy tak, że już lepiej nie będzie. Ta choroba na takim etapie, że taka ostateczność ta insulino-terapia. (...) Jak bym musiała, to bym musiała, natomiast, dopóki mogę, wołałabym tabletki.

«

Pacjentka stosująca refundowany iSGLT2

»

Trzeba te peny ze sobą wozić, a to jest i przechowywanie i pamiętanie, żeby zrobić ten zastrzyk. Jakość do mnie bardziej przemawia, że szybciej i mniej widoczne jest połknięcie tabletki niż robienie sobie zastrzyku.

«

Pacjentka stosująca refundowany iSGLT2

b. Hipoglikemie

Ciężkie hipoglikemie mają negatywny wpływ na poczucie bezpieczeństwa pacjenta, jego codzienne funkcjonowanie oraz podejście do leczenia.

Diabetolodzy uczestniczący w badaniu jakościowym sygnalizowali, iż incydenty hipoglikemii (szczególnie ciężkie) są dla pacjentów z cukrzycą ogromnym wstrząsem – chorzy bardzo obawiają się ponownego wystąpienia i robią wszystko by uniknąć hipoglikemii (np. wolą mieć wyższe poziomy cukru niż doprowadzić do niedocukrzenia).

Pacjenci uczestniczący w badaniu, którzy doświadczyli hipoglikemii potwierdzili relacje lekarzy. Ciężkie hipoglikemie, w wyniku których konieczna jest interwencja pogotowia lub pobyt w szpitalu są traumatycznym doświadczeniem dla chorego.

W badaniu uczestniczył jeden pacjent, który 2 razy trafił do szpitala w wyniku ciężkich hipoglikemii spowodowanych nadmiernym wysiłkiem i pomyłką w podaniu insuliny.

Po incydencie hipoglikemii pacjenci najczęściej tracą poczucie bezpieczeństwa, co może wpłynąć na ich codzienne funkcjonowanie i podejście do leczenia np.:

- zmniejszanie dawek leków, utrzymywanie cukru na wyższym poziomie;
- obawa czy w razie wystąpienia hipoglikemii uzyskam szybko pomoc (ograniczenie samodzielności, unikanie ak-

tywności fizycznej, niechęć do wychodzenia z domu bez towarzystwa bliskich, którzy wiedzą jak pomóc w razie wystąpienia hipoglikemii);

- pilnowanie, aby zawsze mieć przy sobie coś słodkiego (co szybko pozwoli podnieść poziom cukru we krwi).

»

Przy leczeniu tego Amarylu zostałem pouczony, że mogą być spadki cukru. I zdarzyła się taka sytuacja, że podczas spaceru jakoś źle się czułem, bardzo słaby i potem zmiarzyłem cukier i było 70. Wypiłem coś słodkiego to się poprawiło, ale podczas ostatniej wizyty zgłosiłem to zdarzenie i właśnie wtedy pani doktor zaproponowała mi jakieś nowe leki (iSGLT2 lub aGLP-1). **Moderator: To była hipoglikemia spadek cukru?** Chyba tak, 70, więc dość niski to był cukier, tak to nazwała pani doktor, tak się stało przy wysiłku fizycznym, tak zdarzyło mi się dwa razy. Staram się od tamtej pory nosić jakieś cukierki.

«

Pacjent nie stosujący refundowanego iSGLT2 lub aGLP-1
(był ku temu wskazania medyczne)

»

Często mam niedocukrzenia niż za wysokie cukry. Miałem 2 czy 3 takie incydenty, że skończyło się to niestety przyjazdem ratowników, bo ten cukier mi bardzo spadł. Raz to było po spływie kajakowym, to wysiłek fizyczny ewidentnie, a raz się pomyliłem i wziąłem odwrotnie insulinę, a raz było tak, że wziąłem insulinę, była awaria (w pracy) i zapomniałem zjeść śniadania, ta insulina zaczęła działać, a ja nie dostarczyłem żadnych węglowodanów. **Te niedocukrzenia są bardzo nieprzyjemne.**

«

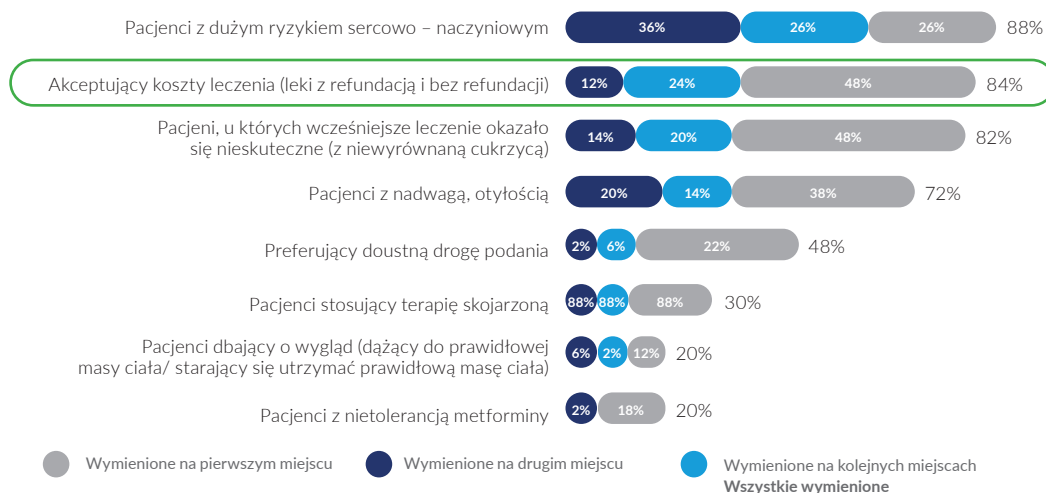
Pacjent stosujący insulinę

4. Charakterystyka pacjentów

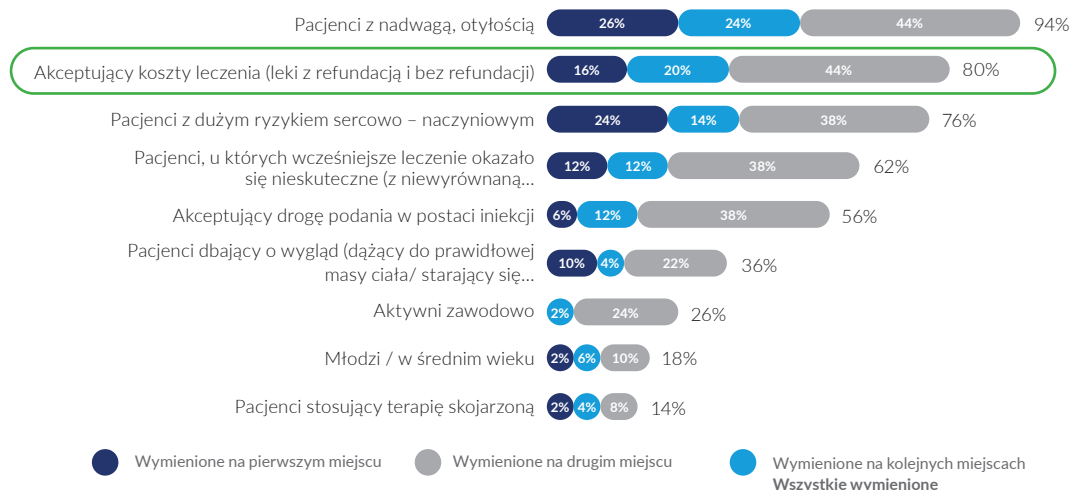
Najczęstsze profile pacjentów z CT2, u których stosowano inhibitory SGLT2 to: przede wszystkim pacjenci z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (88%) oraz pacjenci, którzy akceptują koszty leczenia (leki z refundacją i bez refundacji) (84%).

Dla porównania, pacjenci stosujący analogi GLP-1 są charakteryzowani przez lekarzy jako osoby z nadwagą lub otyłością (94%), pacjenci akceptujących koszty leczenia – z refundacją i bez refundacji (80%), dopiero na trzecim miejscu wskazując ryzyko sercowo-naczyniowe.

NAJCZĘSTSZY PROFIL PACJENTA Z CUKRZYCĄ TYPU 2, U KTÓREGO STOSOWANE SĄ INHIBITORY SGLT2



NAJCZĘSTSZY PROFIL PACJENTA Z CUKRZYCĄ TYPU 2, U KTÓREGO STOSOWANE SĄ ANALOGI GLP-1



Podstawa: Diabetologia, n=50

a. Terapia SGLT-2 u pacjentów cukrzycowych

Najczęstszym powodem włączenia inhibitorów SGLT2 do leczenia pacjentów z CT2 jest konieczność intensyfikacji leczenia (84%). Blisko 70% diabetologów włącza je w każdym momencie leczenia, a aż 64%, gdy chce opóźnić wprowadzenie insuliny. Średnio co trzeci lekarz decyduje się na włączenie inhibitorów SGLT2 dopiero wtedy, gdy pacjent kwalifikuje się na refundację leku (34%).



Jestem dużą fanką tych leków (inhibitory SGLT2), (...) to są leki, które po pierwsze są skuteczne, a po drugie mają bardzo małą możliwość wywołania hipoglikemii. Staram się te leki stosować u tych pacjentów, u których mogę, czyli jak najszerzej. Dlatego, że porównując je do starych leków przeciwcukrzycowych one wykazują naprawdę bardzo wiele zalet. Są znacznie lepsze od tych klasycznych, starych, sprawdzonych (np. pochodnych sulfonilomocznika).



Diabetolog

Jednocześnie diabetolodzy podkreślają, że dostrzegają możliwość stosowania inhibitorów SGLT2 na każdym etapie leczenia CT2, tzn.:

- w momencie inicjacji leczenia CT2 jako lek pierwszego rzutu (u nowego pacjenta);
- w skojarzeniu z innymi lekami (np. metforminą lub insuliną);
- zamiast metforminy, pochodnych sulfonilomocznika (w przypadku nietolerancji, braku skuteczności, kiedy konieczna jest intensyfikacja leczenia).

Inhibitory SGLT2 są włączane do terapii CT2 z intencją odsunięcia w czasie insulinoterapii. Stosowane są także w skojarzeniu z insuliną – pozwalając na obniżenie dawki insuliny lub jej stopniowe odstawianie w terapii.



My zaczynamy leczyć CT2 od metforminy, metformina jest znakomitym lekiem, ale jest olbrzymia grupa ludzi, którzy nie są w stanie wyrównać swojej choroby tylko i wyłącznie przy pomocy metforminy, więc moim zdaniem lekiem 2-ego rzutu powinny być właśnie SGLT2 u takich pacjentów. Obojętnie, czy mają ryzyko sercowo-naczyniowe już, czy dopiero je rozwijają. **Choroba, jaką jest CT2 a priori predysponuje do rozwoju powikłań naczyniowych. (...). Wiadomo, że jak pacjent cukrzycę będzie miał do końca życia, prędzej czy później te powikłania rozwinie, cała sztuka polega na tym, żeby rozwinął je jak najpóźniej.**



Diabetolog

Terapia MET + SU (35%) oraz MET (34%) to dwa najczęściej stosowane sposoby leczenia CT2 poprzedzające włączenie inhibitorów SGLT2. W każdej z nich, inhibitory SGLT2 włączano zazwyczaj jako dodatkowy lek.

b. Terapia GLP-1 u pacjentów cukrzycowych

Badani diabetolodzy deklarują, że najczęściej decydują się na włączenie analogów GLP-1 do terapii, gdy zachodzi konieczność intensyfikacji leczenia (90%) lub by opóźnić wprowadzenie insulin (70%). Połowa przyznaje, że kluczowa dla ich decyzji jest kwalifikacja pacjenta na refundację leczenia. Taki sam odsetek potwierdza, że wykorzystuje analogi GLP-1 na każdym etapie terapii (48%).

Analogi GLP-1 powinny być rozważone w terapii CT2 jeśli pacjent ma ryzyko lub wystąpiły u niego incydenty sercowo-naczyniowe (np. udar, zawał), podobnie jak inhibitory SGLT2 są rekomendowane przez diabetologów na

każdym etapie leczenia CT2:

- w momencie inicjacji leczenia CT2 jako lek pierwszego rzutu (u nowego pacjenta);
- w skojarzeniu z innymi lekami (np. metforminą, inhibitorami SGLT2);
- zamiast metforminy, pochodnych sulfonilomocznika (w przypadku nietolerancji, braku skuteczności, kiedy konieczna jest intensyfikacja leczenia) – część lekarzy rozważa zastosowanie analogów GLP-1 w terapii CT2 później niż inhibitorów SGLT2.



Mam takich pacjentów, którym włączyłem metforminę, pacjenci przyszli na kolejną wizytę za 2-3 tygodnie, dołączona została terapia iniekcyjna analog GLP-1, efekt jest znakomity, cukry wyrównane, pacjent chudnie, glikemie wspaniałe, zarówno na czczo, jak i poposiłkowe i pacjent nawet na 100% kontynuuje terapię, bo widzi efekt leczenia.”



Diabetolog

Analogi GLP-1 są włączane do terapii CT2 z intencją odsunięcia w czasie insulinoterapii. Stosowane są także w skojarzeniu z insuliną – pozwalając na obniżenie dawki insuliny lub jej stopniowe odstawianie w terapii.

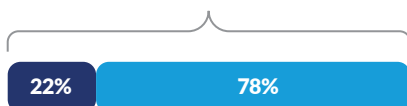
5. Ocena obecnej refundacji SGLT-2 i GLP-1 w Polsce

Wszyscy badani diabetolodzy są zgodni (100%), że obecnie obowiązujące zapisy refundacyjne dotyczące iSGLT2 nie odpowiadają na potrzeby lekarzy i pacjentów.

Podobny odsetek diabetologów (96%) przyznaje, że zapisy refundacyjne dotyczące aGLP-1 nie spełniają potrzeb lekarzy i pacjentów.

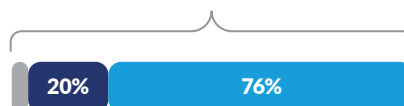
CZY OBECNIE OBOWIĄZUJĄCE ZAPISY REFUNDACYJNE DOTYCZĄCE STOSOWANIA INHIBITORÓW SGLT2 „PRZYSTAJĄ” DO RZECZYWISTOŚCI – ODPOWIADAJĄ NA POTRZEBY PACJENTÓW/LEKARZY

100%
zdecydowanie nie
lub raczej nie



OBECNIE OBOWIĄZUJĄCE ZAPISY REFUNDACYJNE DOTYCZĄCE STOSOWANIA ANALOGÓW GLP-1 „PRZYSTAJĄ” DO RZECZYWISTOŚCI – ODPOWIADAJĄ NA POTRZEBY PACJENTÓW/LEKARZY

100%
zdecydowanie nie
lub raczej nie



Zdecydowanie tak

Raczej tak

Raczej nie

Zdecydowanie nie

Podstawa: wszyscy diabetolodzy, n=50

4 najczęściej wskazywane powody negatywnej oceny obecnych zapisów refundacyjnych dotyczących stosowania:

INHIBITORÓW SGLT2

Obecne zapisy są zbyt wąskie - powinny obejmować wszystkich chorych wymagających takiego leczenia

Zbyt wysoki poziom HbA1c jako warunek refundacji

Insulinoterapia nie powinna wykluczać refundacji, leczenie tym lekiem mogłoby pomóc w redukowaniu stosowania insuliny

Wysoki koszt leczenia

ANALOGÓW GLP-1

Obecne zapisy są zbyt wąskie - powinny obejmować wszystkich chorych wymagających takiego leczenia

Zbyt wysoki poziom HbA1c jako warunek refundacji

Zbyt mała liczba pacjentów spełnia kryteria

Zbyt wysoki poziom BMI / Insulinoterapia nie powinna wykluczać refundacji

a. Zbyt wąskie kryteria włączenia pacjentów

Diabetolodzy zgodnie stwierdzali, że aktualne zapisy dotyczące inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 nie są spójne i nie przystają do zaleceń europejskich i amerykańskich, a refundacja (ze względów finansowych) ogra-

niczona jest do wąskiej grupy pacjentów tylko na środkowym etapie leczenia cukrzycy tj. po dwóch lekach doustnych a przed insulinoterapią przez co jedynie 1 na 5 pacjentów z CT2 w Polsce (22%) jest zabezpieczony kardiologicznie – uwzględniając nawet pacjentów płacących pełną cenę poza refundacją.

b. Zbyt wysoki poziom HbA1c jako warunek refundacji

Należna refundacja nie idzie w parze z compliance pacjentów, a zapisy refundacyjne nie zachęcają do jak najlepszego wcześniejszego wyrównania pacjentów (bo chory nie uzyska prawa do refundowanego leczenia)

Zdaniem lekarzy diabetologów obecnie obowiązujące zapisy refundacyjne nie opowiadają na potrzeby pacjentów, lekarzy. Pacjenci współpracujący, stosujący się do zaleceń, z wysokim compliance, prowadzeni zgodnie z wytycznymi, rzadko mogą skorzystać z przysługującej refundacji. Pacjenci, którzy zaniedbali regularne badania i wizyty u lekarza, „nagle” mają wynik HbA1c $\geq 8\%$ (nie wprowadzono wcześniej w ich leczeniu insulinoterapii) – mają szansę na refundację nowoczesnych terapii.

»

Często pacjenci dochodzą sami do takich wniosków i są bardzo rozgoryczeni i mówią, że to jest tak zrobione (refundacja), że te **zapisy premiuja osoby niedbające o swoje zdrowie.**

«

Diabetolog

»

Jest sytuacja taka, że to są akurat połączone te kryteria, jest ich pare. **Jeśli pacjent jest taki nieprzestrzegający zaleceń, już z chorobowością, to on te kryteria spełni po prostu, to jest paranoiczna sytuacja, bo dlaczego pacjent ma być przewlekłe niewyrównany, to jest bezsens.** Ja nie trzymam tych pacjentów, intensyfikuję to leczenie, nie patrząc na pacjentów, którzy są przewlekłe niewyrównani. (...) (Zapisy refundacyjne) **ograniczają, i nie stymulują do takiego intensywnego, sensownego dążenia do jak najlepszego wyrównania pacjentów.**

«

Diabetolog

»

Te zapisy refundacyjne nie są dobre, one są mocno „wyśrubowane”, trzeba dużo kryteriów spełnić żeby refundację dostać, pacjenta trzeba najpierw „popsuć” (leczenie), żeby go później poprawić, ale wiem, że cały czas toczą się rozmowy w kierunku refundacji, żeby ten zapis uległ zmianie.

«

Diabetolog

Perspektywę lekarzy potwierdzają pacjenci.

W badaniu wziął udział pacjent, który ok. 2 lata temu otrzymał rekomendację stosowania leku z grupy analogów GLP-1. Wówczas nie zakwalifikował się do refundowanego leczenia i nie zdecydował się na zakup leku w pełnopłatnej cenie. Obecnie jego stan zdrowia pogorszył się i uzyskał prawo do refundowanego leczenia aGLP-1.

Powyższe cytaty pokazują, że zapisy refundacyjne w obecnym kształcie nie stymulują lekarzy do wcześniejszego włączania najlepszej, skutecznej terapii cukrzycy, gdyż chory nie zakwalifikuje się później do refundowanego leczenia kardioprotekcyjnego SGLT-2 lub GLP-1.

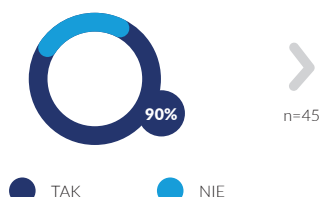
Badanie pokazało, że połowa pacjentów, którym refundacji odmówiono nie spełniła wymogu HbA1c $\geq 8\%$, a drugą znaczącą grupę stanowili pacjenci przed włączeniem insulinoterapii (39%). Wymagany poziom HbA1c jest postrzegany jako zbyt wysoki, insulinoterapia natomiast nie powinna wykluczać refundacji.

c. Niewystarczająca diagnostyka HbA1c

Zdaniem diabetologów uczestniczących w badaniu jakościowym lekarze POZ rzadko wykonują badanie HbA1c u pacjentów z CT2. 9 na 10 diabetologów spotyka się z problemem niewykonywania badania HbA1c przez lekarzy pierwszego kontaktu, pod opieką których znajduje się pacjent z CT2, mimo iż pacjent takiego badania wymaga. Badania nie miało zleconego $\frac{3}{4}$ pacjentów, którzy obecnie znajdują się zarówno pod opieką diabetologa jak i lekarza POZ.

CZY DOSTRZEGA PAN/I PROBLEM NIE WYKONYWANIA
BADANIA HbA1c PRZEZ LEKARZY POZ POMIMO,
ŻE PACJENT WYMAGA TAKIEGO BADANIA

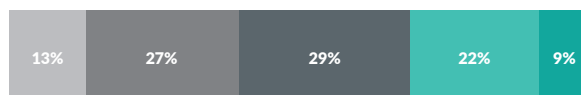
Podstawa: wszyscy diabetolodzy, n=50
100%=pacjenci, którzy obecnie nie spełniają
kryteriów refundacyjnych



n=45

PACJENCI POD OPIEKĄ LEKARZY POZ,
KTÓRZY POMIMO WSKAZAŃ
NIE MAJĄ ZLECONEGO BADANIA HbA1c

100%=pacjenci z cukrzycą typu 2 znajdujący się także pod opieką
lekarza pierwszego kontaktu, który zdaniem diabetologa nie wykonuje
badania HbA1c, mimo iż pacjent wymaga takiego badania



1 - 40% pacjentów 41 - 70% pacjentów 71 - 80% pacjentów
81 - 90% pacjentów 91 - 100% pacjentów

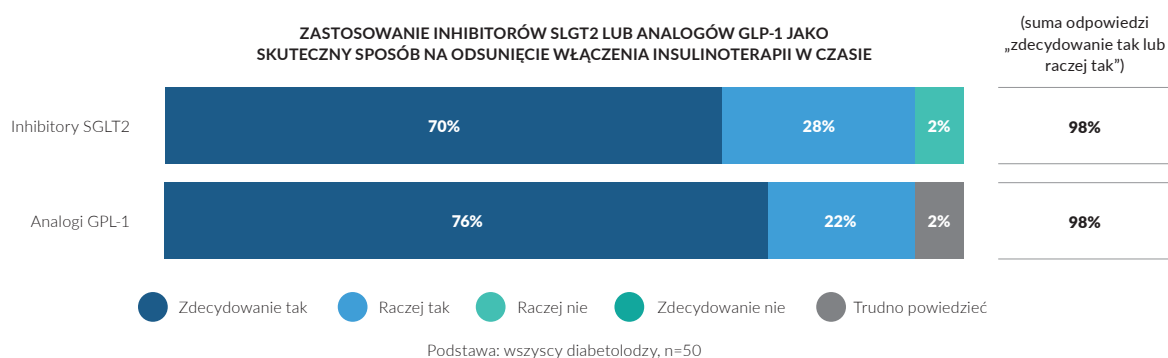
Średni
udział
pacjentów

22%

Lekarze POZ mają możliwość zlecenia badań hemoglobiny glikowanej, ale w praktyce nie wykonują chętnie tego badania (w praktyce najczęściej badanie HbA1c zlecane jest przez diabetologa). Barierą jest głównie jego koszt, brak wiedzy oraz brak czasu na holistyczne podejście do leczenia pacjenta. Niekiedy prościej jest skierować pacjenta do diabetologa, niż wykonać szersze badania diagnostyczne w ramach POZ.

d) Inicjacja insulinoterapii bez określania poziomu HbA1c

Badani diabetolodzy są zgodni, że zastosowanie inhibitorów SGLT2 lub analogów GLP-1 jest skutecznym sposobem na odsunięcie w czasie włączenia insulinoterapii w proces leczenia pacjenta, jednakże wprowadzenie refundacji inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 od wartości HbA1c $\geq 8\%$ nie do końca pozwala na osiągnięcie „opóźnienia insulinoterapii”, która może być wprowadzona już przy HbA1c $\geq 7\%$.

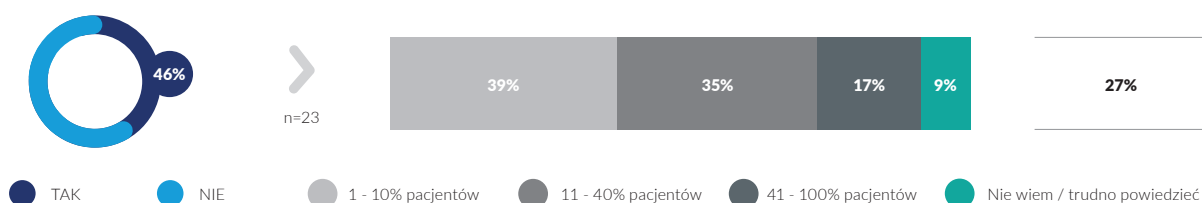


Blisko połowa badanych diabetologów dostrzega problem wprowadzania przez lekarzy pierwszego kontaktu insulinoterapii bez uprzedniego określenia poziomu HbA1c

CZY ZDARZA SIĘ, ŻE LEKARZE POZ WPROWADZAJĄ INSULINOTERAPIĘ BEZ OKREŚLENIA POZIOMU HbA1c

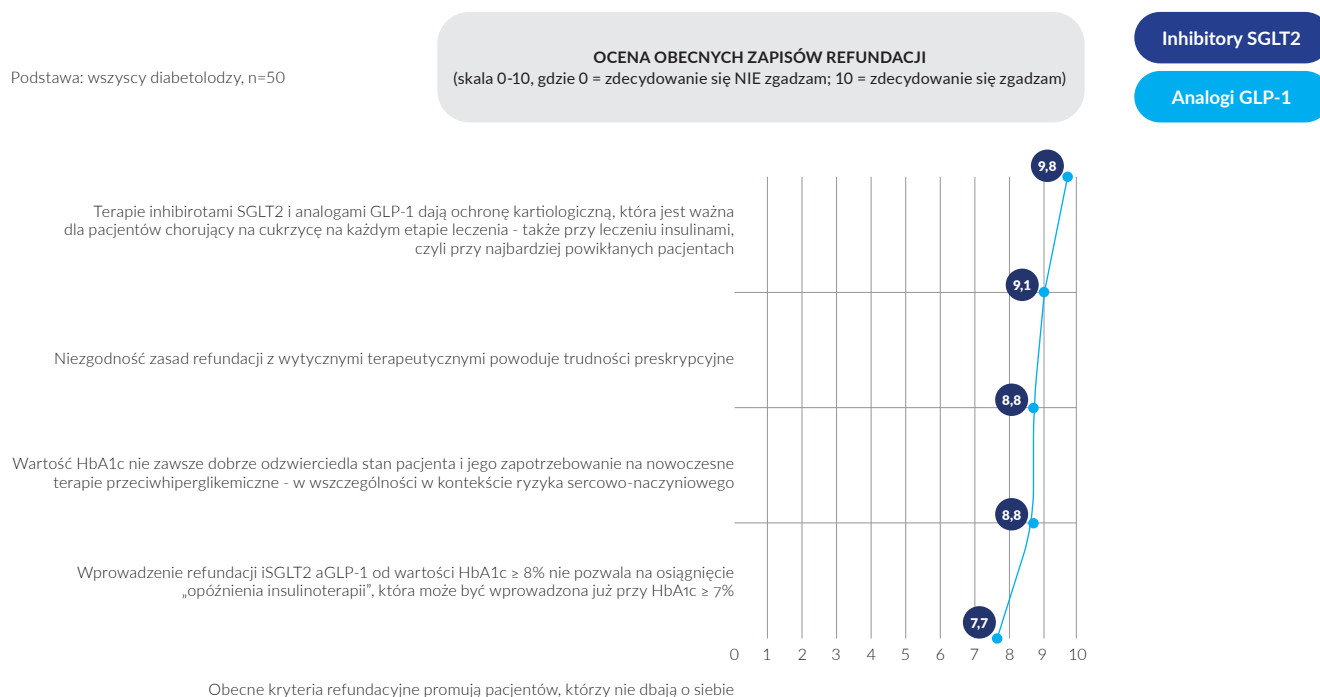
PACJENCI POD OPIEKĄ LEKARZY POZ, KTÓRZY MAJĄ WPROWADZONĄ INSULINĘ BEZ OKREŚLENIA POZIOMU HbA1c

Średni udział pacjentów



W badaniu sprawdzono też w jakim stopniu diabetolodzy zgadzają się z różnymi przekonaniem na temat obecnych zapisów refundacyjnych (wymienione w kolejności malejącej średniej zgody ze stwierdzeniem w skali od 0 do 10, im wyższa liczba, tym większa średnia zgoda):

- Terapie inhibitorami SGLT2 i analogami GLP-1 dają ochronę kardiologiczną, która jest ważna dla pacjentów chorujących na cukrzycę na każdym etapie leczenia – także przy leczeniu insulinami, czyli przy najbardziej powikłanych pacjentach (9.8/10)
- Panuje również powszechne przekonanie, że niezgodność zasad refundacji z wytycznymi terapeutycznymi powoduje trudności preskrypcyjne (9.1/10)
- Wartość HbA1c nie zawsze dobrze odzwierciedla stan pacjenta i jego zapotrzebowanie na nowoczesne terapie przeciwhiperglikemiczne – w szczególności w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego (8.8/10)
- Wprowadzenie refundacji iSGLT2 aGLP-1 od wartości HbA1c $\geq 8\%$ nie pozwala na osiągnięcie „opóźnienia insulinoaterapii”, która może być wprowadzona już przy HbA1c $\geq 7\%$ (8.8/10)
- Obecne kryteria refundacyjne promują pacjentów, którzy nie dbają o siebie (7.7/10)



Podczas badania jakościowego diabetolodzy wskazali kryteria refundacyjne, które są ich zdaniem „najbardziej ograniczające” (najtrudniej spełnić je pacjentowi z cukrzycą typu 2) vs „najmniej ograniczające” (relatywnie najłatwiej spełnić pacjentowi) dostęp pacjentów do refundacji inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1.



„Najbardziej ograniczające” kryteria refundacyjne

- Pacjenci z HbA1c $\geq 8\%$
- W przypadku analogów GLP-1 - BMI większe niż 35 kg/m².
- Brak możliwości refundacji u pacjentów, którzy stosowali wcześniej insulinę
- Stosowanie u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy



„Najmniej ograniczające” kryteria refundacyjne

- **Kryterium bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego** (pacjent z cukrzycą typu 2 to często osoba obciążona schorzeniami kardiologicznymi).



Pacjent z HbA1c $\geq 8\%$

• Poziom hemoglobiny glikowanej przyjęty w kryteriach refundacyjnych jest zbyt wysoki oraz nie do końca odzwierciedla stan pacjenta* i jego zapotrzebowanie na nowoczesne leki typu inhibitory SGLT2 i analogi GLP -1 (w szczególności w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego) – **hemoglobina glikowana wskazuje na średnie stężenie cukru we krwi z trzech miesięcy poprzedzających badanie** (np. zdarzają się pacjenci stosujący insulinę, którzy mają wiele epizodów hipoglikemii i bardzo wysokie poziomy cukrów po posiłkach, a mają idealny poziom hemoglobiny glikowanej – ok. 6,5).

*W niektórych jednostkach chorobowych hemoglobina glikowana nie odzwierciedla w sposób prawidłowy glikemii (np. niedokrwistościach, przewlekłej chorobie nerek, w różnych chorobach hematologicznych) wówczas wynik hemoglobiny glikowanej będzie zafałszowany.

• **Wprowadzenie refundacji inhibitorów SGLT2 i analogów GLP -1 od wartości HbA1c $\geq 8\%$ nie pozwala na osiągnięcie „opóźnienia insulinoterapii”,** która może być wprowadzona już przy HbA1c 2-7%



W przypadku analogów GLP-1 BMI większe niż 35 kg/m².

• **BMI 35 to zdaniem diabetologów jest zbyt wysokim kryterium** (chory ma już 2 stopień otyłości) – **korzyści z terapii analogami GLP - 1 odnoszą również pacjenci z niższym wskaźnikiem BMI** (posiadający nadwagę lub otyłość).



Brak możliwości refundacji u pacjentów, którzy stosowali wcześniej insulinę

• **Zdaniem diabetologów jest sztucznym kryterium, nie ma medycznego uzasadnienia** i bardzo często jest barierą do zainicjowania refundowanego leczenia inhibitorów SGLT2 i analogów GLP - 1 u pacjentów, którzy mogliby uzyskać istotne korzyści z terapii.

• **W codziennej praktyce inhibitory SGLT2 i analogi GLP -1 (bez refundacji) są stosowane także w politerapii z insulinami oraz u chorych, którzy w historii leczenia stosowali insuliny i taki rodzaj terapii przynosi ogromne korzyści pacjentom.**



Stosowanie u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy

• **Warunek wcześniejszej terapii** (konieczność leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy) **wyduje się lekarzom nieuzasadniona** - u części pacjentów już na początku leczenia cukrzycy terapia metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika okazuje się nieskuteczna lub wywołuje objawy niepożądane.

• Aby uzyskać prawo do refundacji inhibitorów SGLT2 i analogów GLP - 1 pacjent musiałby „przeczekać” minimum 6 miesięcy na terapii, która nie jest dla niego optymalna (mając na uwadze dobro pacjenta w praktyce leczenie modyfikuje się znacznie wcześniej).

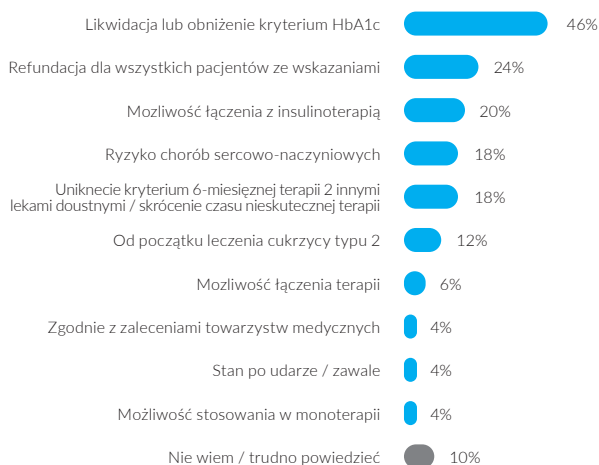
• **Wcześniejsze włączenie leków z grupy inhibitorów SGLT2 i analogów GLP -1 mogłoby odsunąć w czasie wystąpienie powikłań przewlekłych i moment włączenia insuliny.**

6. Proponowane kierunki zmian refundacyjnych

W ramach modyfikacji zapisów refundacyjnych dotyczących stosowania iSGLT2 lub aGLP-1, badani lekarze najchętniej widzieliby:

- **Likwidację lub obniżenie poziomu HbA1c (46% dla SGLT-2 i 32% dla GLP-1)**
- **Obniżenie kryterium progu BMI (40% dla GLP-1)**
- **Co czwarty lekarz wskazuje na potrzebę refundacji dla wszystkich pacjentów ze wskazaniami**
- **Co czwarty lekarz proponuje zmianę w zapisie dotyczącym ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub refundację obejmującą wszystkich pacjentów ze wskazaniami**
- **Co piąty – możliwość łączenia leczenia z insulinoterapią.**

PROPOZYCJE MODYFIKACJI ZAPISÓW REFUNDACYJNYCH DOTYCZĄCYCH STOSOWANIA INHIBITORÓW SGLT2



Podstawa: diabetolodzy, n=50

PROPOZYCJE MODYFIKACJI ZAPISÓW REFUNDACYJNYCH DOTYCZĄCYCH STOSOWANIA ANALOGÓW GLP-1



Pacjenci, którzy odnieśliby największe korzyści z wcześniejszego włączenia: inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 (w przypadku braku ograniczeń refundacyjnych)



z HbA1c $\geq 7\%$



z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia CT2



z nadwagą, otyłością, którzy mają problem z utratą masy ciała



stosujący metforminę (dodane do metforminy) albo zamiast metforminy (jako leki pierwszego rzutu)



stosujący insuliny (w tym momencie terapii u pacjenta często występują już powikłania leczenia cukrzycy)

7. Korzyści płynące z rozszerzenia refundacji



Potencjalne rozszerzenie refundacji inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 dla większej grupy pacjentów



Szerszy
dostęp
do terapii



Wysoki
koszt
terapii



Korzyści
z leczenia



Brak
ograniczeń
finansowych

Diabetolodzy oceniają, że w przypadku braku ograniczeń refundacyjnych stosowaliby inhibitory lub analogi u niemal 60% swoich pacjentów, czyli u 3x większej grupy niż obecnie. Szacują, że liczba pacjentów objętych leczeniem inhibitorami SGLT2 podwoiłaby się, obejmując co trzeciego chorego z CT2, którego mają pod opieką; natomiast przyjmujących GLP-1 wzrosłaby niemal trzykrotnie (z 5% do 17%), a tych wymagających stosowania zarówno inhibitorów SGLT2 jak i GLP-1 powiększyłaby się niemal pięciokrotnie (z 3% do 13%).

Wśród największych korzyści rozszerzenia refundacji lekarze wymieniali:

- **Spadek innych kosztów związanych z leczeniem CT2**

Wcześniejsze włączenie nowoczesnych terapii (od początku leczenia CT2) może zmniejszyć liczbę potencjalnych powikłań, hospitalizacji, kolejnych kosztownych terapii (w tym insulinoterapii), które będą konieczne jeśli stan pacjenta w przebiegu choroby będzie się pogarszał. Dlatego finalnie ogólne koszty leczenia pacjentów z CT2 po włączeniu inhibitorów SGLT2 lub analogów GLP-1 mogłyby być niższe.

- **Spadek kosztów refundacji insuliny i pasków do glukometrów**

Opóźnienie włączenia insuliny, zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę przez zastosowanie iSGLT2 i aGLP-1 może również mieć korzyści finansowe. Refundacja insuliny i testów dla chorych na cukrzycę (paski do glukometrów) stanowią największą część wydatków w leczeniu cukrzycy. Wprowadzenie refundacji inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1 od wartości HbA1c $\geq 8\%$ nie pozwala na osiągnięcie „opóźnienia insulinoterapii”, która może być wprowadzona już przy HbA1c $\geq 7\%$.

Lekarze przyznają też, że nie zaproponowanie iSGLT2 i aGLP w terapii (jako leczenia zgodnego z najnowszymi wytycznymi) może być wręcz postrzegane jako błąd w sztuce lekarskiej.



Według mnie niezaproprowanie leczenia zgodnie z najnowszymi wytycznymi jest po prostu błędem w sztuce lekarskiej. Taki pacjent może mieć w przyszłości do mnie żal, że nie zaproponowałem mu dobrego leczenia, szczególnie tej grupy flozyn i analogów GLP-1, biorąc pod uwagę właściwości, chociażby kardioprotekcyjne, tych leków.



Diabetolog



Rozdział IV

Wpływ COVID-19 na dostęp do opieki diabetologicznej i jakość opieki nad chorymi z cukrzycą oraz rokowania pacjentów w cukrzycy typu 2

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Trwająca obecnie pandemia COVID-19 całkowicie zmieniła rzeczywistość i wpłynęła na życie każdego z nas. Z miesiąca na miesiąc pojawiały się nowe informacje dotyczące skuteczności potencjalnych leków, a długotrwały brak leczenia celowanego przeciw wirusowi SARS-CoV2 wprowadził wiele niepewności i obaw wśród pacjentów oraz lekarzy. Sytuacji nie ułatwiał brak danych popartych badaniami klinicznymi oraz różnorodny i nieprzewidywalny przebieg choroby w zależności od grupy wiekowej pacjentów oraz ich dodatkowych obciążeń. Niepokój u większości społeczeństwa budziły powielane informacje, że grupę wysokiego ryzyka zgonu z powodu COVID-19 stanowią osoby z „chorobami współistniejącymi”.

Wywołało to zaniepokojenie wśród prawie 2,5 miliona Polaków z cukrzycą i ich rodzin, ponieważ cukrzyca przedstawiana była jako jedna z chorób współistniejących zwiększających ryzyko zgonu. Zasadnym stało się pytanie na ile zaburzenia gospodarki węglowodanowej zwiększają ryzyko zachorowania, ciężkiego przebiegu i zgonu z powodu infekcji SARS-CoV-2.

Obostrzenia pandemiczne w postaci izolacji społecznej i utrudnionego dostępu do opieki zdrowotnej determinują przebieg wielu chorób. Zamknięcie w czterech ścianach własnych domów i mieszkań to z jednej strony ograniczenie aktywności fizycznej i pokusa spożywania większej liczby kalorii nieproporcjonalnej do możliwości ich zużytkowania, a z drugiej poczucie braku wsparcia społecznego i przewlekły stres związany z zagrożeniem skutkami epidemii, nie tylko w wymiarze zdrowotnym, ale i socjoekonomicznym. W tych warunkach osoby szczególnie podatne, w tym duża grupa pacjentów w starszym wieku, zmieniły swoje zachowania prozdrowotne. Uwydatniły się również postawy rezygnacyjne. W badaniu „Zdrowie polskich seniorów w czasie pandemii” przeprowadzonym w IV kwartale 2020 roku przez Krajowy Instytut Gospodarki Senioralnej u ponad 1100 polskich seniorów aż 1/3 ankietowanych przerwała dotychczasowe

leczenie lekarskie z powodu problemów z dostępem do służby zdrowia oraz ze strachu przed zakażeniem SARS-CoV2. To niezwykle niebezpieczne zjawisko może przynieść i być może już przynosi groźne konsekwencje w postaci powikłań chorób przewlekłych.

Pacjenci z cukrzycą w dobie COVID-19

Z uwagi na fakt iż pacjenci z cukrzycą stanowią w Polsce grupę prawie 2,5 mln osób, w trakcie pandemii i związanego z nią ograniczonego dostępu do świadczeń zdrowotnych częściej niż kiedykolwiek potrzebują oni opieki w ramach Poradni POZ. Z drugiej jednak strony, gdy osoby te są już leczone w szpitalnych oddziałach dedykowanych pacjentom z COVID-19, opiekę nad nimi sprawują lekarze różnych specjalności przez co niezbędne jest poznanie zasad leczenia pacjentów z hiperglikemią w trakcie hospitalizacji spowodowanej ostrą infekcją lub nawet stanem zagrożenia życia. Coraz częściej obserwowany jest fakt, że często jedynym objawem zakażenia SARS-CoV2 było nasilenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej pod postacią zwiększenia zapotrzebowania na insulinę u pacjentów leczonych insuliną.

Napodstawie wielomiesięcznej obserwacji potwierdzono już, że sam fakt chorowania na cukrzycę nie zwiększa ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV2 i jest ono podobne jak u pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. **Dominujące znaczenie w ciężkości przebiegu infekcji u osób z cukrzycą ma typ, czas trwania oraz stopień wyrównania metabolicznego choroby.**

Szczególnie niepokoją dane wskazujące, że jeśli u chorych z cukrzycą typu 2 dojdzie już do infekcji COVID-19 to ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i zgonu jest wyższe niż w populacji ogólnej. Obserwacje ze Stanów Zjednoczonych pokazują, że aż 10% chorych z cukrzycą typu 2 hospitalizowanych z powodu COVID-19 zmarło w pierwszych 7 dniach hospitalizacji, a wśród ogólnej liczby osób zmarłych. Trudno jednak do tej pory obiektywnie ocenić na ile ciężki przebieg i złe rokowanie związane jest z cukrzycą samą w sobie, a na ile wynika z wieku pacjentów. Jak wiadomo rokowanie w przebiegu infekcji SARS-CoV2 jest zdecydowanie mniej korzystne wśród ludzi w podeszłym wieku, a cukrzyca typu 2 dominuje właśnie u osób po 65 r.ż. Z polskich danych epidemiologicznych wynika, że co czwarta osoba po 75 r.ż. choruje na ten właśnie typ

cukrzycy. Według opracowań Ministerstwa Zdrowia (luty 2021) obserwowane w kraju „zgony nadmiarowe” w okresie pandemii dotyczą w 94% pacjentów po 60 roku życia, a ponieważ chorobowość z powodu cukrzycy w tej grupie wiekowej sięga nawet 20%, to istotna część z nich dotyczy osób z cukrzycą około 16 procent nadwyżkowych zgonów w 2020 roku dotyczyło osób chorujących na cukrzycę. Oznacza to, że w 2020 roku z 67,1 tys. nadliczbowych zgonów 10,6 tys. dodatkowych zgonów było pośród chorych na cukrzycę.

Cukrzyca typu 2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby COVID-19 tj. hospitalizacji, przeniesienia na oddział intensywnej terapii, intubacji, konieczności mechanicznej wentylacji, a także zgonu. Czynnikiem ryzyka są płeć męska, złe wyrównanie cukrzycy (tj. poziom HbA1c>7%) oraz obecność powikłań przewlekłych tj. choroba sercowo-naczyniowa, wysokie/bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, z niewydolnością serca, niewydolnością nerek, otyłość.

Analogicznie też wskazywał Profesor Krzysztof Strojek, Konsultant Krajowy w dziedzinie diabetologii – „Dane, które są w tej chwili dostępne, pokazują, że chorzy na cukrzycę umierają częściej, ale pogłębiona analiza wykazała, że nie sama cukrzyca jako taka, tylko

1) cukrzyca niewyrównana i

2) cukrzyca z powikłaniami”

Również zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z dnia 23 marca 2020 roku, u osób ze **złą kontrolą choroby** i wahaniami poziomu cukru istnieje większe ryzyko rozwoju powikłań cukrzycowych. **Obecność choroby serca lub innych powikłań** poza cukrzycą może dodatkowo zwiększać ryzyko pacjenta związane z rozwojem ciężkiej postaci COVID-19. Jest to podobna sytuacja jak w przypadku innych zakażeń wirusowych, która wynika z upośledzonej zdolności organizmu do walki z infekcją.

Należy podkreślić, że w tej grupie pacjentów zagrożenie w razie wystąpienia infekcji jest dwutorowe – cukrzyca może pogarszać przebieg infekcji, a ponadto COVID-19 nasila zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Powoduje to problemy terapeutyczne, ponieważ pacjenci ci mogą wymagać zwiększenia dawek stosowanych leków, zmiany modelu farmakoterapii doustnej lub nawet czasowego wdrożenia insulinoterapii. Glikemie zwiększają się, a ich nieprawidłowe stężenie utrzymuje się jeszcze długo po wyzdrowieniu.

Obserwowane jest obecnie zwiększenie częstości rozpoznawania cukrzycy de novo związane jest jak się wydaje z restrykcjami pandemicznymi, które skutkowały zmniejszeniem aktywności ruchowej, spożywaniem nadmiernej liczby kalorii i alkoholu, utrudnionym dostępem do świadczeń zdrowotnych, w tym badań diagnostycznych. Jak wspomniano wyżej, nie można wykluczyć diabetogennego wpływu infekcji SARS-CoV2. Skutki zbyt późnego rozpoznania cukrzycy zaczynamy obserwować w codziennej praktyce. **Zgłaszają się pacjenci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą w stadium zaawansowanych powikłań narządowych.**

Wg danych NFZ w 2020 roku liczba wizyt lekarskich z rozpoznaniem E10-E14 zmniejszyła się o 26%. Pacjenci po 60 roku życia ankietowani we wspomnianym badaniu „Zdrowie polskich seniorów w czasie pandemii” twierdzili, że głównym problemem w okresie pandemii był „brak rzetelnej wiedzy na temat tego, co się dzieje”. Pandemia nie odkryła nowych problemów wśród seniorów, a jedynie podkreśliła te, które do tej pory i tak istniały, czyli samotność (zgłaszana przez 48% ankietowanych), wykluczenie cyfrowe i problemy zdrowotne. Mimo licznych ograniczeń, osoby starsze z cukrzycą starają się zachować swój dotychczasowy styl życia i rytm dnia.

Jednak aż 67% ankietowanych seniorów odczuło problem z dostępem do opieki medycznej podczas pandemii. Największym problemem dla większości seniorów (62% ankietowanych) jest brak dostępu do specjalisty. To ma ścisły związek z koniecznością kontynuacji i intensyfikacji leczenia cukrzycy i obawą lekarzy POZ przed ingerencją w dotychczasowe leczenie cukrzycy bez konsultacji diabetologicznej. **Taki stan rzeczy może doprowadzić do trwałego pogorszenia ogólnego wyrównania cukrzycy i generowania powikłań przewlekłych.** Jednak, co optymistyczne, tylko 14% seniorów odczuło trudności w uzyskaniu e-recepty. Nie tłumaczy to jednak faktu, że 1/3 pacjentów przerwała dotychczasową terapię chorób przewlekłych, w tym cukrzycy.

Farmakoterapia

Wiadomo już, że prawidłowa kontrola glikemii poprawia rokowanie w przypadku zachorowania na COVID 19, dlatego z tego punktu widzenia istotna jest intensyfikacja terapii od HbA1c 7%, a nie

od HbA1c 8% jak to ma miejsce obecnie w nowej refundacji inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1.

Inhibitory SGLT-2 to grupa leków o niezwykle korzystnych właściwościach, zalecania do jak najwcześniejszego stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nawet niezależnie od poziomu kontroli glikemii. **Niezależne od efektu przeciwhiperglikemicznego działanie kardio- i nefro-rotekcyjne sprawia, że leki te stają się szansą na uniknięcie powikłań (w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek) w pacjentów zarówno z cukrzycą typu 2 jak i bez cukrzycy.** Na przeszkodzie ich właściwego, szerokiego zastosowania u pacjentów, u których, zgodnie z aktualnymi zalecaniami, wskazane jest zastosowanie floszyn stają dwie okoliczności. Pierwszą z nich jest nadmierna ostrożność lekarzy POZ wynikająca z niewielkiego doświadczenia z tą grupą leków, a drugą ściśle określone i ograniczające wskazania refundacyjne dla inhibitorów SGLT-2, które zabezpiecza kardiologicznie jedynie 1 na 5 pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z terapii zgodnie z wytycznymi klinicznymi – 4 na 5 pacjentów nie jest zabezpieczona kardiologicznie w ramach refundacji. Ograniczony dostęp do specjalistycznej opieki diabetologicznej sprawia, że ogromny potencjał jaki niesie ze sobą stosowanie floszyn nie jest wykorzystany. Ze względu na koszt terapii dla pacjenta (zarówno w warunkach refundacji jak i bez niej) nie są one stosowane przez osoby z cukrzycą, którym te właśnie leki mogą w krótkim czasie przynieść największe korzyści zdrowotne, co mogłoby się przełożyć również na istotne korzyści ekonomiczne dla systemu ochrony zdrowia (zmniejszenie hospitalizacji z powodu niewydolności serca, konieczności stosowania hemodializ).

Jeżeli zachodzi konieczność rozpoczęcia terapii iniekcyjnej, przy nieskuteczności leków doustnych, można sięgnąć po leki z grupy analogów GLP-1. Według zaleceń towarzystw naukowych terapia agonistami receptora GLP-1 powinna być pierwszą terapią iniekcyjną (przed insulinoterapią). Wielkie próby kliniczne (SUSTAIN6, REWIND) potwierdziły, że leki tej grupy (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd) ze względu na swoje właściwości kardioprotekcyjne są zalecane na bardzo wczesnym etapie farmakoterapii cukrzycy typu 2 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z otyłością. Zastosowanie ich według zaleceń medycznych jest znacznie ograniczone wskazaniami refundacyjnymi. **Okres pandemii wykazał ich dodatkowe korzyści.** Zarówno dulaglutyd jak

i semaglutyd są lekami podawanymi podskórnie 1 raz w tygodniu, konfekcjonowanymi w postaci prostych w obłudzie i „przyjaznych” zarówno pacjentowi i lekarzowi wstrzykiwaczach. **Rozpoczęcie terapii iniekcyjnej tymi lekami stało się wygodną i bezpieczną opcją w ramach teleporad, a nie hospitalizacji, szczególnie jako alternatywa dla insulinoterapii.** Ponieważ z zasady nie powodują hipoglikemii – jest to cecha gwarantująca bezpieczeństwo pacjenta i szczególnie doceniona w okresie pandemii. Niezmiernie ważną ze względów zdrowotnych i psychologicznych jest ich działanie zmniejszające masę ciała, nie wspominając już o właściwościach zmniejszających ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego. Ograniczenia refundacyjne oraz wysoki koszt terapii uniemożliwiają w wielu przypadkach ich zastosowanie mimo ewidentnych wskazań medycznych.

Szczepienie przeciw COVID-19

Od grudnia 2020r. rozpoczęły się w Polsce szczepienia przeciw COVID-19. Stwarza to dla nas wszystkich nadzieję na szybsze zakończenie pandemii. Pacjenci z cukrzycą typu 2 jako osoby o ryzyku ciężkiego przebiegu infekcji powinni być zaszczepieni. Ponieważ większość pacjentów z cukrzycą to chorzy w wieku powyżej 60 roku życia, wcześniej nabyli uprawnienia do szczepień i powinni być teoretycznie w pełni zaszczepieni. Co istotne, szczepienie w tej grupie pacjentów było już na bardzo wczesnym etapie kampanii szczepień **rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Diabetologii.** Wydaje się zasadne poświęcenie większej ilości czasu pacjentom obawiającym się szczepienia, mającym wątpliwości lub całkowicie przeciwnym tej formie profilaktyki. Ich niechęć może być związana z brakiem merytorycznej wiedzy o skuteczności i bezpieczeństwie dostępnych szczepionek. Jako lekarze diabetology musimy dążyć wszelkich starań, aby promować szczepienia, aby jak najwięcej pacjentów z cukrzycą skorzystało z ich dobrodziejstwa.

Podsumowanie

Zmiana stylu życia spowodowana pandemią zmieniła wyzwania przed którymi stają chorzy na cukrzycę. Z jednej strony „lockdown”, praca zdalna i ograniczenie dostępu do miejsc rekreacji spowodował, że chorzy mogą poświęcić więcej czasu na przygotowywanie po-

siłków, ich regularność oraz kontrolę glikemii. Z drugiej jednak strony pandemia to czas zmniejszonych możliwości kontynuowania aktywności fizycznej, bagatelizowania nowych objawów chorobowych z powodu lęku przed hospitalizacją, która mogłaby skutkować zakażeniem oraz ograniczonego dostępu do lekarzy. Niebagatelną rolę w kontroli glikemii i stosowaniu farmakoterapii odgrywa czynnik psychologiczny. Część pacjentów przyjmuje postawę rezygnacyjną. Chorzy ci porzucili zalecenia dietetyczne, zrezygnowali ze wszystkich form aktywności fizycznej, nie przestrzegają zasad dotychczasowej terapii doustnej oraz insulinoterapii. W telefonicznych rozmowach z lekarzem dolegliwości takie jak ból dławicowy oraz owrzodzenia stopy są niejednokrotnie pomijane. Należy dokładać wszelkich starań, aby zapewnić pacjentom jak najlepsze wsparcie w tym wyjątkowym okresie. Oby skutkiem zwiększonego wysiłku w trudnym czasie pandemii była jak najmniejsza liczba przewlekłych powikłań oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych w przyszłości, w czym niewątpliwie powinno pomóc szersze stosowanie nowych grup leków, które oprócz efektu przeciwhiperglykemicznego zapewniają protekcję przed rozwojem groźnych powikłań. Obecnie jedynymi lekami dostępnymi w ramach refundacji w Polsce dla pacjentów z cukrzycą i z powikłaniami kardiologicznymi/nefrologicznymi, które mają udowodnioną redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych są floszyny i inkretyny – ich dostęp w ramach refundacji jest jednak znacznie ograniczony. **Szczególnie w dobie COVID-19 kiedy ważna jest odpowiednia kontrola glikemii dla poprawy rokowań pacjenta pilnie powinna być dokonana zmiana kryterium HbA1c 8% dla tych leków na HbA1c 7%. HbA1c 8% nie jest zgodne z celem terapeutycznym w cukrzycy i oczekiwanie na HbA1c 8% - by włączyć te terapie jest jawnym działaniem na szkodę pacjenta.** Jest to też zapis, który ogranicza również możliwość wyprzedzenia i oddalenia w czasie insulinoterapii, co było celem Ministerstwa Zdrowia przy refundacji – insuliny mogą być bowiem włączane od poziomu HbA1c 7%, gdyż wskazanie refundacyjne brzmi jedynie „Cukrzyca” i nie ma żadnych ograniczeń.



Rozdział V

Oплата cukrowa a środki na rozszerzenie refundacji nowoczesnych terapii – komentarz

Wnioski z publikacji „Koncepcja alokacji środków z opłaty cukrowej na działania nakierowane na wzrost wartości zdrowotnej zgodnie z koncepcją VBHC”, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, styczeń 2021

Opracowanie:

Marta Domańska

Instytut LB Medical

Zgodnie z Ustawą z dnia 14 lutego 2020 r. (która weszła w życie 1 stycznia 2021 r.) o zmianie niektórych ustaw w związku z promocją prozdrowotnych wyborów konsumentów **96,5% środków z opłaty cukrowej stanowi przychód Narodowego Funduszu Zdrowia**, co wg dokumentu Ocena Skutków Regulacji - opublikowanego wraz z projektem ustawy – stanowi **blisko 3 mld zł rocznie**.

Wg ustawy NFZ przeznacza te środki na działania o charakterze edukacyjnym i profilaktycznym oraz na świadczenia opieki zdrowotnej związane z utrzymaniem i poprawą stanu zdrowia świadczeniobiorców z chorobami rozwiniętymi na tle niewłaściwych wyborów i zachowań zdrowotnych, w szczególności z nadwagą i otyłością.

Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA przekazał grant naukowy Instytutowi Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego na analizę wpływu tzw. „podatku cukrowego” wdrożonego z dniem 1 stycznia 2021 na system ochrony zdrowia w Polsce.

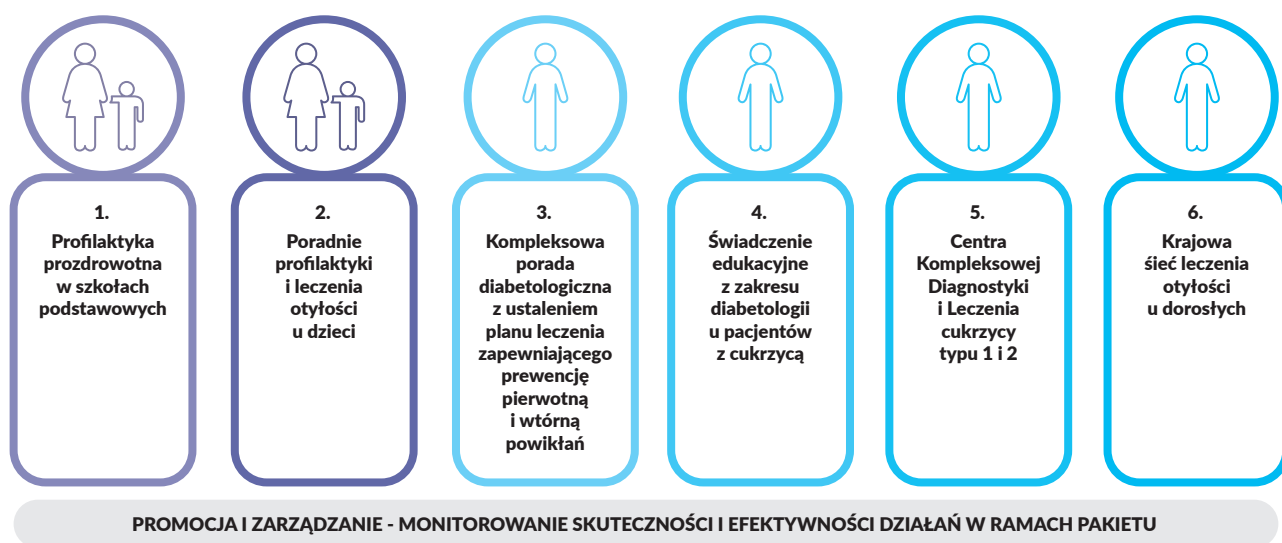
W skład Rady Naukowej analizy weszli wybitni eksperci: prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański, prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak, prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong, prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas, prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec, prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska, mgr Anna Śliwińska, dr hab. n. med. prof. WIML Mariusz Wyleżół.

Autorzy: dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka, dr n.med. Jakub Gierczyński, Jerzy Gryglewicz

Jako efekt pracy Rady Naukowej i autorów powstała publikacja pt: „**Koncepcja alokacji środków z opłaty cukrowej na działania nakierowane na wzrost wartości zdrowotnej zgodnie z koncepcją VBHC**”, która jest próbą ukazania nowego rozwiązania jako umowy społecznej na rzecz zdrowia.

Celem tego rozwiązania jest poprawa zdrowia i jakości życia w Rzeczypospolitej Polskiej poprzez zmniejszenie ryzyka i skali otyłości oraz jej powikłań dzięki realizacji portfela zintegrowanych i kompleksowych interwencji zdrowotnych finansowanych z przychodów opłaty cukrowej.

Rada i autorzy zalecają propozycje interwencji składających się na tzw. PAKIET CUKROWY, które powinny być finansowane z opłaty cukrowej w obszarze profilaktyki, diagnostyki i leczenia otyłości i cukrzycy, które przedstawia poniższy graf. Ważne, by podkreślić, iż 3 z 6 proponowanych rozwiązań dotyczy ściśle polepszenia edukacji, diagnostyki i leczenia cukrzycy (filary 3,4 i 5).

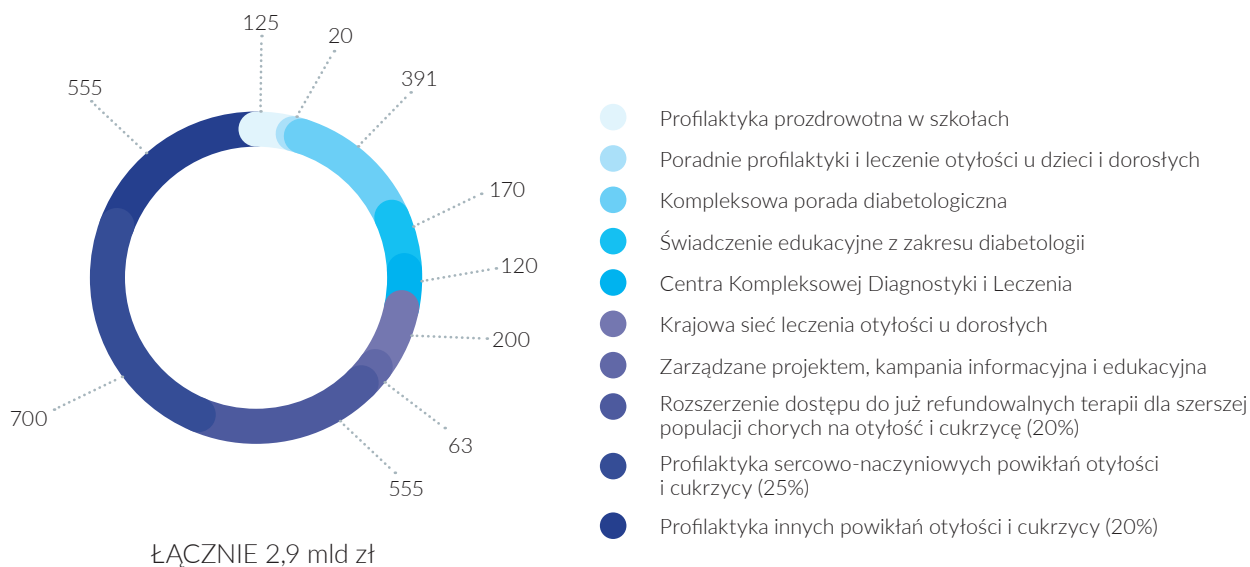


Poniższy graf z kolei przedstawia udział poszczególnych interwencji w ramach Pakietu Cukrowego proponowanego przez Radę i autorów, z którego wynika, iż 20% (555 mln zł) środków z opłaty cukrowej powinno być przeznaczane na „Rozszerzenie dostępu - do już refundowanych terapii - dla szerszej populacji chorych na otyłość i cukrzycę”. Wpisują się to w cel niniejszego raportu pt. „Ocena dostępu do nowoczesnej farmakoterapii (Inhibitory SGLT-2 i analogi GLP-1) w

cukrzycy typu 2 w świetle rekomendacji klinicznych - analiza blisko dwa lata po refundacji. Rekomendacje zmian.”, czyli rozszerzenia refundacji tych terapii. Wg ekspertów farmakoeconomicznych już 1/3 wskazanej kwoty wystarczyłaby na umożliwienie dostępu do iS-GLT-2 oraz aGLP-1 zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Warto dodać, iż kolejne 25% wskazane zostało na „Profilaktykę sercowo-naczyniową powikłań otyłości i cukrzycy”.

UDZIAŁ POSZCZEGÓLNYCH INTERWENCJI W RAMACH PAKIETU CUKROWEGO



Nie powinno być jednak zaskoczeniem, gdyż głównym powikłaniem złych wyborów żywieniowych jest otyłość i cukrzyca typu 2, a z kolei w jej następstwie głównym powikłaniem pogarszającym rokowanie i występującym najczęściej są powikłania sercowo-naczyniowe.

Stąd jednym z głównych mierników efektów wprowadzenia rozwiązań z Pakietu Cukrowego powinna być redukcja powikłań sercowo-naczyniowych.

Na koniec warto przytoczyć komentarz do publikacji Pani Prezes Anny Sliwińskiej z Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków:

Przedstawiona koncepcja alokacji środków z opłaty cukrowej moim zdaniem jest dobrze przemyślana i dopracowana. Zakłada bardzo sensowne i kompleksowe wykorzystanie pojawiających się nowych środków finansowych, które od początku budzą spore emocje. Właśnie dlatego muszą być dobrze wykorzystane, a ich alokacja musi mieć dla społeczeństwa sens, po to aby opłata cukrowa nie stała się znienawidzoną czy wyśmiewaną daniną. Bardzo dużą zasadność ma rozbięcie środków na różne interwencje, choć wszystkie zmierzają do tego samego, kluczowego celu: zmniejszenia występowania otyłości i chorób z nią związanych (w tym cukrzycy typu 2) w społeczeństwie. Ogromną wartością jest kierowanie działań do dzieci i młodzieży, gdyż to oni mają przed sobą całe życie i kształtują przyszłe społeczeństwo. Z mojego punktu widzenia bardzo cennym jest także ujęcie w przedstawionej koncepcji osób z cukrzycą (oraz profilaktyki cukrzycy typu 2), gdyż cukrzyca jest zdecydowanie jedną z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych i nazwana została „pandemią” zanim to słowo stało się modne. Niestety nieodpowiednio leczona cukrzyca, zwłaszcza u niedostatecznie wyedukowanego pacjenta, powoduje katastrofalne powikłania i przyczynia się do powstania niepełnosprawności, a temu właśnie chcemy zapobiegać. Uważam, że środki wykorzystane według zaproponowanego schematu będą środkami dobrze wykorzystanymi.

Komentarz

prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Opłata cukrowa została wprowadzona w naszym kraju w styczniu 2021 r. jako składnik ceny napojów wysokosłodzonych. Zastosowanie takiego rozwiązania, wzorem prawie 20 innych krajów na świecie, jest sukcesem polskiego systemu ochrony zdrowia, a od pojawienia się koncepcji takiej opłaty w przestrzeni publicznej do jej wprowadzenia minęło ok. 2 lat, co jest bardzo krótkim okresem uwzględniając codzienną inercję struktur naszego państwa. Minęło już ponad pół roku funkcjonowania opłaty cukrowej i nawet po tak krótkim okresie można stwierdzić, że wprowadzenie takiego instrumentu finansowego przyniosło jednoznacznie pozytywne skutki - najnowsze dane wskazują na istotny spadek spożycia słodkich napojów, a wpływy do NFZ do początku lipca br. z tytułu opłaty cukrowej przekroczyły 500 mln złotych. Początkowe szacunki były co prawda znacznie wyższe, oceniano bowiem możliwości pozyskania środków z tej opłaty na poziomie 3 mld złotych rocznie. Obecnie można się spodziewać, że suma ta będzie o ponad 50% niższa i najprawdopodobniej przekroczy 1 mld. Są to jednak nadal bardzo duże pieniądze, które można skutecznie spożytkować na walkę z otyłością i jej najgroźniejszymi powikłaniami, w tym cukrzycą.

Zaletą gromadzenia środków przez NFZ w ten sposób (z przedmiotowej opłaty) jest ich ścisłe przeznaczenie na konkretny cel – w tym wypadku na profilaktykę i edukację w zakresie walki z otyłością, ale także poprawę dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej w obszarach będących skutkami złych wyborów żywieniowych. Jak społeczeństwo zyskujemy w ten sposób narzędzie finansowania programów i działań prozdrowotnych, na które w innym wypadku środki byłoby znaleźć bardzo trudno. Jednocześnie analizując skuteczność wprowadzenia opłaty cukrowej nie można nie zauważyć pewnego paradoksu – z jednej strony pojawiające się dodatkowe środki na zapobieganie i leczenie otyłości i jej powikłań bardzo cieszą, z drugiej jednak strony celem opłaty jest zniechęcenie konsumentów do zakupu niezdrowych produktów żywieniowych, co w konsekwencji powinno prowadzić do stopniowego zmniejszania dopływu tych środków do budżetu NFZ. Cieszyć zatem powinny zarówno rosnące wpływy z opłaty cukrowej (bo będą większe możliwości zwalczania otyłości), jak i malejące (bo konsumenci zmieniają swoje postawy żywieniowe).

Wraz z napływem milionów złotych do NFZ rumieńców nabrała dyskusja jak te środki powinny być spożytkowane. Ich ilość pozwala na wielokierunkowe działania – od rozwoju edukacji społecznej w zakresie zdrowego stylu życia po leczenie najbardziej zaawansowanych postaci otyłości. Ten ostatni element wydaje się być przesądzony – NFZ będzie dążył do sfinansowania pilotażowego programu kompleksowej opieki nad prawie 3 tysiącami pacjentów z otyłością olbrzymią poddanych leczeniu chirurgicznemu (program KOS-BAR). Ale bez wątpienia powinni na opłacie cukrowej skorzystać też i ci pacjenci, którzy nie rozwinęli tak bardzo zaawansowanej otyłości, ale już chorują na cukrzycę i mogliby być leczeni przeciwcukrzycowo w taki sposób, który wraz z uzyskiwaniem skutecznej kontroli glikemii prowadziłby także do zmniejszenia masy ciała – a to jest najważniejszy cel wprowadzenia opłaty cukrowej.

Od kilku lat coraz szerzej stosujemy w diabetologii inhibitory SGLT-2 i analogi GLP-1 – nowoczesne leki przeciwcukrzycowe pozwalające pacjentom zredukować nadwagę. Od przełomu lat 2019/20 są one refundowane dla wąskiej grupy pacjentów (z zaawansowaną cukrzycą typu 2 i powikłaniami naczyniowymi), a według aktualnej wiedzy medycznej preparaty te – zwłaszcza analogi GLP-1 – powinny być jednak stosowane od jak najwcześniejszego etapu rozwoju cukrzycy. Leki te na tyle znacząco mogą obniżyć masę ciała, że dochodzi do zahamowania postępu cukrzycy typu 2. Aktualne dane naukowe wskazują, że ograniczenie refundacji analogów GLP-1 dla pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała BMI ≥ 35 kg/m² nie pozwala w pełni wykorzystać potencjału tych leków. Osoba o takim poziomie otyłości jest pacjentem, któremu rzeczywiście bardzo trudno jest zredukować masę ciała i zastosowanie

leków z tej grupy jest w tym przypadku bardzo pomocne i uzasadnione. Niemniej dużo lepiej i rozsądniej byłoby, gdyby pacjent z niższym BMI – np. 28-30-32 kg/m² – już mógł być leczonymi tymi preparatami, gdyż nie tylko wyhamowałyby one u niego dalszy przyrost masy ciała, ale pozwoliłyby stopniowo przywracać bardziej prawidłową masę ciała, co jednoznacznie wiąże się z trwałą poprawą metabolicznej kontroli cukrzycy. Niewykorzystanie środków pochodzących z opłaty cukrowej do poprawy dostępności korzystnie działających na masę ciała leków przeciwcukrzycowych byłoby poważnym błędem publicznego systemu ochrony zdrowia – straciliby na tym i pacjenci, i my jako całe społeczeństwo nie kładąc tamy narastającej epidemii otyłości mimo posiadanych do tego instrumentów.

Rozdział VI

Analiza kardioprotekcyjnego efektu iSGLT-2 i aGLP-1 w praktyce klinicznej w Polsce na podstawie danych NFZ oraz w innych krajach

dr Michał Seweryn, dr hab. Maciej Niewada

Analiza częstości incydentów SN przy zastosowaniu flozyn w ramach refundacji od 1 listopada 2019 roku zamiast insuliny na podstawie danych z Małopolskiego oddziału NFZ za 2020 rok.

dr Michał Seweryn

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego przyczyniają się do istotnego skrócenia czasu przeżycia chorych na cukrzycę. W badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że flozyny czyli leki z grupy inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT-2), zmniejszają liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych (1,2,3,4). Ministerstwo Zdrowia od 2019 roku refunduje flozyny dla wybranej grupy pacjentów chorujących na cukrzycę. Podejmując decyzję o refundacji zadeklarowano, że po przeanalizowaniu danych z realnej praktyki klinicznej, rozważona zostanie decyzja o przedłużeniu bądź nawet rozszerzeniu refundacji. Celem projektu było stwierdzenie, czy po rocznym okresie refundacji, dysponujemy danymi z polskiego systemu zdrowotnego, które potwierdzają kardioprotekcyjne działanie flozyn. W badaniu skoncentrowano się na identyfikacji częstości występowania

zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów, którzy przyjmowali flozyny i w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli przyjmowanie insuliny w podobnym okresie. Dodatkowo do porównania uwzględniono również grupę wszystkich pacjentów leczonych insuliną bez względu na czas rozpoczęcia terapii.

Zwrócono się o dane do małopolskiego oddziału wojewódzkiego NFZ, który poproszono o dane o pacjentach z cukrzycą (kody ICD 10 od E10 do E14), którzy w okresie od stycznia do grudnia 2020 r. (okres refundacji flozyn) byli hospitalizowani z powodu następujących rozpoznań:

- I50 (w tym I50.0, I50.1, I50.9)- niewydolność serca
- I21 (w tym I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9)
- ostry zawał mięśnia sercowego,
- I22 (w tym I22.0, I22.1, I22.8)- ponowny zawał serca („dorzut”),
- I62 (w tym I62.0, I62.1, I62.9) – Inne nieurazowe krwotoki mózgowce,
- I63 (w tym wszystkie kody od I63.0 do I63.9)
- zawał mózgu,
- I64 – udar, nieokreślony jako krwotoczny lub zawałowy.

W tej grupie znaleźli się pacjenci, którzy w 2020 roku realizowali recepty refundowane na flozyny (kanagliflozyna, empagliflozyna, dapagliflozyna) oraz osobno pacjenci otrzymujący refundowane recepty na insulinę, z grup limitowych: , 14.2- hormony trzustki insuliny zwierzęce, 14.3- hormony trzustki długo działające analogi insuliny. Dane dotyczyły zarówno pacjentów leczonych insuliną bez względu na czas rozpoczęcia, jak i tych, którzy rozpoczęli przyjmowanie insuliny w podobnym okresie co grupa leczonych flozynami, tj. nie wcześniej niż w IV kwartale 2019 r. lub na początku 2020 r. (brak recepty na jakąkolwiek insulinę w okresie od stycznia do października 2019 r.), aby porównać grupy jak najbardziej podobne.

Spośród 5 332 pacjentów, którym w roku 2020 refundowano flozyny na terenie Małopolskiego OW NFZ, 196 było hospitalizowanych z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Daje to odsetek na poziomie 3,68%. Jest to mniejszy odsetek niż w przypadku pacjentów prowadzonych na insulinach - 5,06% (3 037/59 996), jak również tych, którzy rozpoczęli leczenie insulinami w podobnym okresie co pacjenci leczenia flozynami- 5,07% (508/10 024).

Odsetek pacjentów z incydentami sercowo-naczyniowymi			
Grupa wiekowa	Flozyny ogółem	Insuliny	Insuliny - bez recept od I-X 2019 r.
18 - 44	0,31%	0,24%	0,18%
45 - 54	2,50%	1,69%	2,06%
55 - 64	3,03%	3,18%	3,97%
65 - 74	3,74%	5,57%	7,73%
75 - 84	7,46%	8,24%	12,80%
85+	9,28%	10,41%	14,96%
Razem	3,68%	5,06%	5,07%

Przeanalizowano wyniki dla grupy wiekowej, która jest wiekowo najbardziej zbieżna do wskazań do refundacji dla flozyn, czyli osoby od 55 roku życia. Spośród 4 365 pacjentów od 55 roku życia, którym w roku 2020 zrefundowano flozyny na terenie Małopolskiego OW NFZ, 179 było hospitalizowanych z powodu incydentów sercowo naczyniowych. Daje to odsetek na poziomie 4,1%.

Jest to mniejszy odsetek niż w przypadku pacjentów prowadzonych na insulinach - 6,36% (2 948/46 318), jak również tych, którzy rozpoczęli leczenie insulinami w podobnym okresie co pacjenci leczenia flozynami- 8,73% (486/5 570).

Odsetek pacjentów z incydentami sercowo-naczyniowymi			
Grupa wiekowa	Flozyny ogółem	Insuliny	Insuliny - bez recept od I-X 2019 r.
55 - 64	3,03%	3,18%	3,97%
65 - 74	3,74%	5,57%	7,73%
75 - 84	7,46%	8,24%	12,80%
85+	9,28%	10,41%	14,96%
Razem	4,10%	6,36%	8,73%

Analizując dane dla zamieszkałej przez 3,4 mln mieszkańców Małopolski starano się wykryć skutki stosowania flozyn u pacjentów z cukrzycą. Głównymi ograniczeniami badania były: jednoroczny horyzont czasowy, zawężenie danych do informacji o pacjentach z jednego oddziału wojewódzkiego NFZ oraz niedostępność danych o chorych przyjmujących inhibitory SGLT-2, którzy zakupili je bez refundacji.

Na podstawie przeanalizowanych danych stwierdzono, że wśród pacjentów, którym refundowano flozyny, był mniejszy odsetek hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych niż w grupie przyjmującej insulinę, w tym w kohorcie pacjentów przyjmujących insulinę, które rozpoczęły leczenie w podobnym czasie co chorzy przyjmujący leki z grupy flozyn.

Redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej poza Polską

dr Maciej Niewada

Liczne badania kliniczne z randomizacją potwierdziły korzystny wpływ agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2 na ryzyko sercowo-naczyniowe. Korzyści te zweryfikowano także w badaniach obserwacyjnych analizujących codzienną praktykę kliniczną. Mimo że nie są to badania z randomizacją, stanowią ważną próbę oceny efektywności leków w niezmodyfikowanych warunkach klinicznych. Najczęściej oparte są o analizę danych gromadzonych w rejestrach i bazują na metodach zmniejszających ryzyko błędów systematycznych lub wpływ czynników zakłócających wynikających z braku randomizacji, zaślepienia i innych cech badania klinicznego.

W Szwecji analiza danych z rejestrów ogólnokrajowych (the Swedish Prescribed Drug Register, the Cause of Death Register, and the National Patient Register) w latach 2013-2016 w grupie 28 408 pacjentów (spełniających kryteria dużego pozytywnie zakończonego badania klinicznego z randomizacją DECLARE-TIMI 58) leczonych dapagliflozyną w porównaniu do innych, traktowanych zbiorczo, leków przeciwcukrzycowych wykazała istotnie mniej hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz lepsze rokowanie chorych leczonych flozyną (to jest mniejsze ryzyko zgonu, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, odpowiednio o 25 i 37%).

Korzystne efekty sercowo-naczyniowe wynikające ze stosowania inhibitorów SGLT2 są wyraźne w porównaniu z insuliną. W Szwecji oszacowano, iż stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do insuliny jest związane z mniejszym ryzykiem zgonów, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz epizodów ciężkiej hipoglikemii (odpowiednio o 1,21, 1,59 oraz 0,11 przypadków średnio na 100 pacjentów rocznie).

Inhibitory SGLT2 wykazały się także korzystniejszym profilem sercowo-naczyniowym względem innych niż insulina leków przeciwcukrzycowych, szczególnie pochodnych sulfonilomocznika. W Stanach Zjednoczonych analiza danych US Department of Veterans Affairs wykazała, że dołączenie do terapii metforminą inhibitorów SGLT2 zamiast pochodnych sulfonilomocznika zmniejsza ryzyko zgonu; efekt był znaczny- powyżej 5 zgonów mniej na każde 1000 pacjentów rocznie. To korzystne działanie było niezależne od jednoczesnego przyjmowania insuliny, wyjściowej czynności nerek czy współwystępowania już zdiagnozowanej choroby sercowo-naczyniowej (innymi słowy chorzy niskiego ryzyka, a nie tylko wysokiego ryzyka i niekorzystnego rokowania odnosili korzyści z leczenia inhibitorami SGLT2).

Stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z inhibitorami DPP-4 było związane z mniejszym ryzykiem występowania ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (definiowanego jako zawał serca, udar niedokrwienny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), a także z mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca w badaniu CVD-REAL opartym na rejestrach prowadzonych w Danii, Norwegii i Szwecji w okresie między 2012 a 2015. Działanie to dotyczyło zarówno chorych z i bez uprzednio rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej. Korzystniejszy wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe względem inhibitorów DPP4 potwierdzono także w analizie 420 tys. chorych w Kanadzie, gdzie inhibitory SGLT2 istotnie redukowały ryzyko zawału, udaru niedokrwiennego, niewydolności serca, zgonu, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; efekt ten był udziałem wszystkich leków z tej grupy, to jest dapagliflozyny, empagliflozyny i kanagliflozyny. Wydaje się, że prawdopodobnie leki z tej grupy mają podobny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe (tzw. efekt klasy – wspólny dla leków o tym samym mechanizmie działania), co potwierdzono także w badaniu dla 2 ostatnich wymienionych leków z tej grupy, w którym oba powodowały redukcję ryzyka wystąpienia zawału lub udaru w porównaniu zarówno do pochodnych sulfonilomocznika, jak i inhibitorów DPP4 (dodatkowo zmniejszały ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika także amputacji w przebiegu cukrzycy).

Druga edycja badania CVD-REAL2 przeprowadzona w Korei Południowej, Singapurze, Izraelu, Kanadzie, Australii i Japonii potwierdziła jednoznacznie korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT2. Leki te zmniejszały ryzyko zgonu, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zawału serca oraz udaru niezależnie od kraju, ale także niezależnie od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego (chorzy z wywiadem lub bez choroby/czynników ryzyka).

W Wielkiej Brytanii w analizie danych the Health Improvement Network (THIN) pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy byli

leczeni dapagliflozyną, mieli lepsze rokowanie (mniejsze ryzyko zgonu), niezależnie od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z chorymi nieleczonymi inhibitorami SGLT2.

Przedstawienie wyników wszystkich badań obserwacyjnych istotnie wykracza poza ramy tego opracowania. Z tej przyczyny w podsumowaniu odwołujemy się do wyników przeglądów systematycznych takich badań. W przypadku inhibitorów SGLT2 zidentyfikowano łącznie 37 badań obserwacyjnych, w których uczestniczyło ponad 1,3 mln chorych leczonych inhibitorami SGLT2. Wyniki badań obserwacyjnych były zbieżne z wynikami badań z randomizacją. Najbardziej wyraźny, spójny i raportowany we wszystkich badaniach był wpływ tej grupy leków na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Dodatkowo w niektórych badaniach obserwowano korzystne działanie na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz całkowitą śmiertelność; dotyczył on także chorych bez uprzednio rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego. Tym samym leki te przynosiły korzyści zarówno w profilaktyce wtórnej, jak i pierwotnej, co jest o tyle istotne, iż w badaniach z randomizacją uczestniczyli głównie chorzy wysokiego ryzyka.

Podobnie w przypadku agonistów receptora GLP-1, a dokładnie liraglutytu, semaglutytu i dulaglutytu, przegląd 22 badań obserwacyjnych z udziałem ponad 200 tys. chorych potwierdził wpływ tych leków na ryzyko wystąpienia liczonych łącznie ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Reasumując, wpływ inhibitorów SGLT2 i agonistów receptora GLP-1 na ryzyko sercowo-naczyniowe został nie tylko stwierdzony w badaniach z randomizacją, ale także potwierdzony w badaniach obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej, codziennej, nie zmienionej protokołem, praktyki klinicznej. To korzystne działanie wykazano względem insuliny, jak i doustnych leków hipoglikemizujących, w tym pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów DPP4. Korzyści te objęły zarówno chorych z rozpoznaną chorobą bądź czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i chorych bez takiego obciążenia. Inhibitory SGLT2 dodatkowo istotnie zmniejszały ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca.

Wybrane badania obserwacyjne oceniające wpływ inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1 na przeżycie i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Badanie	Liczba chorych, okres obserwacji, kraje	Porównanie: Lek vs komparator	Wyniki
Norhammar i wsp.	28408; 2013-2016; Szwecja	Dapagliflozyna vs inne leki przeciwcukrzycowe	Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych
Nyström i wsp.	21758; 2013-2014; Szwecja	Inhibitory DPP4 lub dapagliflozyna vs insulina	Zmniejszenie ryzyka zgonów, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz hipoglikemii dla dapagliflozyny oraz zmniejszenie ryzyka zgonu dla DPP-4
Xie i wsp.	128293; 2016-2021; USA	Inhibitory SGLT2 vs pochodne sulfonilomocznika	Zmniejszenie ryzyka zgonów niezależnie od współwystępowania choroby sercowo-naczyniowej, wyjściowej czynności nerek i przyjmowania insuliny
CVD-REAL	40908; 2012-2015 Dania; Norwegia, Szwecja	Dapagliflozyna vs inhibitory DPP4	Zmniejszenie ryzyka MACE oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca
Filion i wsp.	419734; 2013-2018; Kanada, Wielka Brytania	Inhibitory SGLT2 vs inhibitory DPP4	Zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych
Ghadeer i wsp.	258800; 2013-2015; USA	Inhibitory SGLT2 vs pochodne sulfonilomocznika i inhibitory DPP4	Zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika również amputacji
CVD-REAL 2	235064; 2013-2017; Korea Południowa, Singapur, Izrael, Australia, Kanada	Inhibitory SGLT2 vs inne leki przeciwcukrzycowe	Zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i udaru
Toulis i wsp.	22124; 2013-2015; Wielka Brytania	Dapagliflozyna vs inne leki przeciwcukrzycowe	Zmniejszenie ryzyka zgonów

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
5. Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019; 21:5 (1136-1145).
6. Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Rikner K, Nathanson D, Eriksson JW. Dapagliflozin vs non-SGLT-2i treatment is associated with lower healthcare costs in type 2 diabetes patients similar to participants in the DECLARE-TIMI 58 trial: A nationwide observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019; 21:12 (2651-2659).
7. Nyström T, Bodegård J, Nathanson D, et al. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(6):831-841.
8. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, et al. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonyleureas in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med*. 2021; e212488. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2488. Epub ahead of print. PMID: 34180939; PMCID: PMC8240007.
9. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017; 136:249-59.
10. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, et al. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 5;71(22):2497-2506.
11. Filion KB, Lix LM, Yu OH, et al. Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 370:m3342.
12. Dawwas GK, Smith SM, Park H. Cardiovascular outcomes of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(1):28-36.
13. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, Tangri N, Goh SY, Thuresson M, Chen H, Surmont F, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(23):2628-2639.
14. Toulis KA, Willis BH, Marshall T, et al. All-Cause Mortality in Patients With Diabetes Under Treatment With Dapagliflozin: A Population-Based, Open-Cohort Study in The Health Improvement Network Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5):1719-1725.
15. Caparrotta TM, Greenhalgh AM, Osinski K, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) Exposure and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Population-Based Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2021; 12(4):991-1028.
16. Caparrotta TM, Templeton JB, Clay TA et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist (GLP1RA) Exposure and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Population-Based Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2021; 12:969-989.
17. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539917; PMCID: PMC4551392.
18. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Julius S, de Zeeuw D, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539916.
19. Buse JB, the LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1798-1799.
20. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alaio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):487-493. doi: 10.2337/dci19-0066. Epub 2019 Dec 19. Erratum in: *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1670. PMID: 31857443; PMCID: PMC6971782.
21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431. Epub 2008 Dec 17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):1028. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):1024-5. PMID: 19092145.
22. Gaede P, Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358: 580-591.
23. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R. et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394:121-130.
24. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. et al; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377:1228-1239.
25. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. et al. 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1736-1747.
26. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. et al. 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2007; 357: 1716-1730.
27. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355: 2427-2443.
28. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May 11;241(19):2035-8. doi: 10.1001/jama.241.19.2035. PMID: 430798.
29. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394:1519-1529.
30. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1995-2008.
31. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375: 1834-1844.
32. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377:644-657.
33. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med*. 2012; 367: 319-328.
34. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020; 383:1413-1424.
35. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al.; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380:2295-2306.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
37. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. *N. Engl. J. Med*. 2019; 380: 347-357.
38. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2021, tom 7, nr 1
39. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373: 2117-2128.
40. UK Wilkinson S, Douglas I, Stirnadel-Farrant H, et al. Changing use of antidiabetic drugs in the UK: trends in prescribing 2000-2017. *BMJ Open* 2018;8:e022768.
41. Curtis HJ, Dennis JM, Shields BM, et al. Time trends and geographical variation in prescribing of drugs for diabetes in England from 1998 to 2017. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2159-2168.
42. Greiver M, Havard A, Bowles JKf, et al. Trends in diabetes medication use in Australia, Canada, England, and Scotland: a repeated cross-sectional analysis in primary care. *Br J Gen Pract*. 2021; 71(704):e209-e218.
43. McCoy RG, Dykhoff HJ, Sangaralingham L, et al. Adoption of new glucose-lowering medications in the US – the case of SGLT2 inhibitors: nationwide cohort study. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(12):702-712.
44. Persson F, Bodegård J, Lahtela JT, et al. Different patterns of second-line treatment in type 2 diabetes after metformin monotherapy in Denmark, Finland, Norway and Sweden (D360 Nordic): A multinational observational study. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(4):e00036.
45. Engler C, Leo M, Pfeifer B, et al. Long-term trends in the prescription of antidiabetic drugs: real-world evidence from the Diabetes Registry Tyrol 2012-2018. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(1):e001279.

GRANTODAWCY

AstraZeneca 

Lilly