



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Victoza (liraglutide)
we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2,
po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną
metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
z określonym poziomem HbA1c \geq 8%
potwierdzonym w dwóch pomiarach
w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m²**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-16/2013

Data ukończenia: wrzesień 2013 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)

DPP-4 – dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. dipeptidyl peptidase-4)

FBG – stężenie glukozy na czczo we krwi (ang. fasting blood glucose)

FFA – wolne kwasy tłuszczowe (ang. free fatty acids)

FBG – stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. fasting plasma glucose)

GLA – insulina glargine

GLI – glimepiryd

GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1 (ang. glucagon-like peptide-1)

HbA1c – hemoglobina glikowana

HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)

IDF – International Diabetes Federation

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)

LEAD – Liraglutide Effect and Action in Diabetes

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LIN – linagliptyna

LIR – liraglutyd

LIX – liksyzenatyd

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MET – metformina

na – nie dotyczy (ang. not applicable)

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NNH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NPH – insulina izofanowa (ang. neutral protamine Hagedorn)

ns – brak istotności statystycznej (ang. non-significant)

OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. oral anti-diabetic drugs)

p – poziom istotności statystycznej

PLA – placebo

PPG – poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy (ang. postprandial plasma glucose)

RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. systolic blood pressure)

SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

SIT – sitagliptyna

SUL – pochodna sulfonilomocznika

T2DM – cukrzyca typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus)

TC – cholesterol całkowity

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TG – trójglicerydy

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. very low density lipoproteins)

WIL – wildagliptyna

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sanofi-Aventis sp z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis sp z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis sp z o.o.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	35
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	52
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	60
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	63
4. Ocena analizy ekonomicznej	64
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	64
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	64
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	71
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	72
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	76
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	77
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	77
5. Ocena analizy wpływu na budżet	78
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	80
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	81
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	87
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	87
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	88
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	88
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	90
9.1. Rekomendacje kliniczne	90
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	92
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	93
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	94
11. Opinie ekspertów.....	96
12. Kluczowe informacje i wnioski	96
13. Źródła.....	100
14. Załączniki	102

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

17.07.2013; MZ-PLR-460-16324-52/JM/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Victoza (liraglutide), roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207.

Wnioskowane wskazanie: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m².

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji): 30%

Poziom refundacji:

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. ul. 17 Stycznia 45 B; 02-146 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novo Nordisk A/S, Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Insulina glargine

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main Niemcy (Lantus)

Insulina NPH

1. Novo Nordisk A/S (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill)
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Insuman Basal)
3. Bioton S.A. (Gensulin N)
4. Lilly France S.A. (Humulin N, Humulin N Pen)
5. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. (Polhumin N)

Agoniści receptora GLP-1

1. Bristol-Myers Squibb/Astrazeneca Eeig, Wielka Brytania (Bydureon – exenatidum)
2. Eli Lilly Nederland B.V., Holandia (Byetta – exenatidum)
3. Sanofi-Aventis Groupe 54, Rue La Boétie F – 75008 Paris Francja (Lyxumia – liksysenatyd)

Inhibitory DPP-4:

1. Merck Sharp And Dohme Ltd., Wielka Brytania (Januvia – sitagliptinum)
 2. Boehringer Ingelheim Intern.GmbH, Niemcy (Trajenta – linagliptinum)
 3. Boehringer Ingelheim Intern.GmbH, Niemcy (Galvus – vildagliptinum)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 17.07.2013 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17.07.2013 r., znak: MZ-PLR-460-14222-7/JA/13, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207 we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m².

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK
Liraglutidum (Victoza [®]) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (Victoza[®]), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Victoza[®] jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków – inkretyn, wykazujących lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność w terapii cukrzycy, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA1c i poziomem glikemii w surowicy krwi. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponuje zastosowanie 50% odpłatności i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkretyn - eksenatydu.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK
Insulina glargine		
<p>Insulina glargine (Lantus®) pacjenci z cukrzycą typu 2</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <p>oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat</p>	<p>Stanowisko RK nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), (kod EAN: 5909990895717) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu [REDAKTOWANE] oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”, z kategorią odpłatności 30% limitu finansowania. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Opublikowane w piśmiennictwie naukowym wyniki prób klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c>8%), jej zamiana na podawanie produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine) prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia. Pacjenci z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 do 6 lat wykazują najwyższą częstość ciężkich epizodów hipoglikemii i zagrożenie zaburzeniami neurokognitywnymi, i z tych względów można się u nich spodziewać korzystnych wyników zastosowania długodziałającego analogu insuliny.</p>
<p>Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2.</p>	<p>Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <u>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</u> Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMEA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.</p>
<p>Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2</p>	<p>Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <u>rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®)</u> w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glargine (IGlar) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IGlar zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IGlar w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych.</p>
Insulina detemir		

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK
Insulina detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir PenfillR) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny detemir (IDet) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IDet zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IDet w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna na posiedzeniu w dniu 29.03.2010 r. omawiała dokumenty otrzymane w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <u>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</u> Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.
Inne leki przeciwcukrzycowe		
Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”	Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, – w terapii skojarzonej z sufonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
Xelevia® (Sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)	Stanowisko RK nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych	Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych vildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK
wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek,		
Sitagliptin (Januvia[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)	Stanowisko RK nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia [®] (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Wildagliptyna (Galvus[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus [®]) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
Saksagliptyna (Onglyza[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza [®]) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Liraglutidum (Victoza[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA [®]), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Eksenatyd (Byetta[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta [®]) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Eksenatyd (Byetta[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta [®]) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Sitagliptyna (Januvia[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia [®]) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Sulodeksyd (Vessel Due F[®]) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej	Stanowisko RK Nr 75/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sulodeksydu (Vessel Due F [®]) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej, w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.
Insulina glulizynowa (Apidra[®]) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra [®]) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Rosiglitazon (Avandia[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2	Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia [®]) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu II.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg. ICD-10:

- E10 - Cukrzyca insulino zależna
- **E11 - Cukrzyca insulinoniezależna (cukrzyca typu 2)**
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy
- E14 - Cukrzyca nieokreślona

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

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

Tabela 3. Różnicowanie typów cukrzycy

	Typ 1	Typ 2
Patogeneza	Brak insuliny	Względny niedobór insuliny
Budowa ciała	Asteniczna	Najczęściej pykniczna/otyłość (40% przypadków)
Początek choroby	Często nagły (kilka tygodni)	Powolny (kilka miesięcy, lata)
Wiek w chwili wystąpienia hiperglikemii	<35 r.ż. (najczęściej <20 r.ż.)	>35 r.ż.
Objawy kliniczne hiperglikemii	Gwałtownie narastające w ciągu kilku tygodni (chory szuka pomocy lekarskiej)	Dyskretne, często niezauważalne, o miernym nasileniu narastającym w ciągu kilku miesięcy
Acetonuria	Obecna	Brak
Reakcja na pochodne sulfonilomocznika	Brak	Dobra
Leczenie insuliną	Konieczne	Potrzebne tylko w razie wyczerpania rezerw insuliny endogennej
Stężenie peptydu C na czczo	<0,1 nmol/l	Prawidłowe lub podwyższone
Stężenie peptydu C po stymulacji	Brak wzrostu	Wzrost zachowany
Przeciwciała przeciw wyspowe (IAA, GADA, IA-2A)	Wzrost miana	Brak
Liczba czynnych komórek Langerhasa	<10% wartości prawidłowej	Umiarkowanie zmniejszona

Ponadto wyróżnia się także inne postacie cukrzycy o nietypowym przebiegu, m. in. postać LADA oraz MODY. Postać LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) charakteryzuje się długotrwałym, tłym przebiegiem. Do ujawnienia się pełnego obrazu choroby, zwykle dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia. Może to prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych, zamiast włączenia do leczenia insulinoterapii. Natomiast cukrzyca typu MODY (*maturity onset diabetes if youth*) jest postacią graniczną. Występuje w wieku typowym dla cukrzycy typu 1, ale jej przebieg kliniczny przypomina cukrzycę typu 2.

Tabela 4. Różnicowanie postaci granicznych cukrzycy

Typ 1 (LADA)	Typ 2 (MODY)
BMI < 25 kg/m ² (utrata masy ciała > 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy)	nadwaga i otyłość
HbA _{1c} > 10% (wiek zazwyczaj < 50 r. ż.)	cukrzyca typu 2 w rodzinie
bez nadciśnienia tętniczego	obecne nadciśnienie tętnicze lub inne cechy zespołu metabolicznego
peptyd C – niski	peptyd C – wysoki
bez powikłań	częste powikłania przy wykryciu
obecne przeciwciała anty-GAD/ICA	brak przeciwciał

Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1 % i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznaną (nierozpoznaną).

Tabela 5. Populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ

	2011	2012
T2DM	2 271 985	2 221 580

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność - ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii różnią się istotnie w zależności od typu cukrzycy. Typ 1 cukrzycy jest schorzeniem z autoagresji. Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy, powodujący współistnienie insulinooporności i zaburzeń wydzielania insuliny. Jak do tej pory nie zostało do końca wyjaśnione, co powoduje indukcję tych zaburzeń, jednak zakłada się, że mogą mieć na nie wpływ predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna).

Klasyfikacja

American Diabetes Association dokonała podziału cukrzycy według przyczyn. Wyróżniono następujące typy – tabela poniżej.

Tabela 6. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg American Diabetes Association

Typ cukrzycy	Przyczyna
Cukrzyca typu 1	- Wywołana procesem immunologicznym - Idiopatyczna
Cukrzyca typu 2	-
Inne typy cukrzycy	- Defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β - Defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny - Choroby trzustki - Choroby układu dokrewnego - Leki - Choroby infekcyjne - Rzadkie formy o podłożu immunologicznym - Inne zespoły genetyczne
Cukrzyca ciążowa	-

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są różnicowane i nieswoiste, zależne od typu cukrzycy i dynamiki jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Klasyczne objawy cukrzycy widoczne są dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi.

Cukrzyca typu 2 początkowo jest bezobjawowa. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Pierwszym objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wcześniej wykryta łatwo się leczy przy pomocy diety i leków doustnych. Podawanie insuliny jest zazwyczaj konieczne po kilku latach choroby. Gdy dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, skuteczne leczenie cukrzycy zostaje znacznie utrudnione. Cukrzyca może towarzyszyć zmianom skórny, zaburzeniom ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu.

Diagnostyka

Rozpoznanie cukrzycy stawia się na podstawie wartości glikemii. U dorosłych pacjentów schemat diagnostyki cukrzycy opiera się na trzech kryteriach:

- Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (na czczo- 8 godzin bez jedzenia), wynik należy potwierdzić innego dnia.
- Objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu ≥ 200 mg/dl.
- Stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia 75 mg glukozy rozpuszczonej w wodzie.

Kryteria te nie dotyczą kobiet w ciąży. W przypadku cukrzycy ciąży rozpoznania dokonuje się na podstawie doustnego testu obciążenia 75 mg glukozy. Według WHO do kryteriów rozpoznania zalicza się glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub glikemia po 2 godzinach ≥ 140 mg/dl.

W zaleceniach American Diabetes Association z 2010 r. w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA_{1c} (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA_{1c} wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 – 6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA_{1c} $>6,5\%$. Polsce Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczania HbA_{1c}.

Leczenie – informacje ogólne

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkim typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii. Natomiast w cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Leczenie nefarmakologiczne

W leczeniu hipoglikemizujących stosuje się metody nefarmakologiczne polegające na przekonaniu chorego do prowadzenia tzw. zdrowego stylu życia obejmującego zdrową dietę, aktywność fizyczną oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Randomizowane próby kliniczne potwierdzają, że wysiłek fizyczny połączony z dietą umożliwia utratę 5-7% masy ciała oraz redukuje ryzyko przejścia IGT w cukrzycę typu 2 o ponad połowę.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu).

W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się:

- doustne leki hipoglikemizujące,
- leki działające na układ inkretynowy,
- insulinę.

Leczenie farmakologiczne – leki doustne

Leki doustne stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną. W chwili rozpoznania choroby pierwszym lekiem doustnym jest metformina. W przypadku osób bardzo szczupłych oraz w przypadku nietolerancji metforminy, można zastosować pochodną sulfonylomocznika albo inhibitor DPP-4.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonylomocznika (PSM),
- leki antyhiperglikemiczne;
 - pochodne biguanidu (metformina),
 - leki hamujące α -glukozydazy (α G),
 - inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptykami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkrety).

Pochodne sulfonylomocznika (PSM), stanowią grupę leków najczęściej stosowaną w leczeniu cukrzycy. Wskazane są w cukrzycy typu 2 w monoterapii, szczególnie u osób z prawidłową masą ciała i niewielką nadwagą, gdy leczenie nefarmakologiczne jest niewystarczające oraz w terapii skojarzonej z pochodnymi biguanidów, TZD i insuliną.

Pochodne biguanidów (metformina) mogą być stosowane u chorych na cukrzycę typu 2 u których występuje przynajmniej resztkowe wydzielanie insuliny. Są szczególnie korzystne u chorych ze współistniejącą otyłością, w monoterapii, łącznie z dietą cukrzycową zawierającą nie mniej niż 1000 kcal/dobę. Ponadto pochodne biguanidów są wskazane w cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, akarbozą lub insuliną.

Inhibitory α -glukozydazy (akarboza) są wskazane w leczeniu cukrzycy typu 2 we wczesnym etapie leczenia, łącznie z dietą cukrzycową oraz w terapii skojarzonej (np. z pochodnymi sulfonilomocznika lub jako trzeci lek z pochodnymi sulfonilomocznika i metformin).

Do leków oddziałujących na oś inkrętną należą agoniści receptora GLP-1 i inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV).

Antagoniści receptora dla GLP-1 stanowią nową grupę leków wpływających na poprawę efektu inkrętnego. Są to wywodzące się z przewodu pokarmowego hormony inkrętynowe, które stymulują wydzielanie insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny. Przedstawicielem tej grupy jest podawany s.c. eksenatyd. Stosuje się go w celu poprawy kontroli glikemii w cukrzycy typu 2 jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Drugą grupą leków oddziałujących na oś inkrętną są inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4). Hamują one rozpad GLP-1, i tym samym zwiększają jego aktywność. Przedstawicielami tej grupy są podawane p.o. wildagliptyna i sitagliptyna. Wildagliptynę stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych o niedostatecznie wyrównanych przy terapii dwoma lekami doustnymi, natomiast sitagliptyna jest wskazana do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz w skojarzeniu z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi.

Gdy zmiana stylu życia i stosowanie jednego leku doustnego staje się nieskuteczne w leczeniu cukrzycy typu 2, zaleca się stosowanie 2 lub niekiedy 3 leków doustnych lub leków doustnych w połączeniu z analogiem GLP-1 lub z insuliną.

Połączenie zalecane w terapii skojarzonej 2-lekowej obejmuje:

- metforminę + pochodne sulfonilomocznika,
- metforminę + lek inkrętny (analog GLP-1 lub inhibitor DPP-4).

Natomiast w terapii 3-lekowej można zastosować schemat:

- metformina + pochodne sulfonilomocznika + lek inkrętny,
- metformina + pochodne sulfonilomocznika + akarboza,
- metformina + lek inkrętny + akarboza.

Leczenie farmakologiczne- insulina

Gdy leczenie skojarzone lekami doustnymi lub lekami doustnymi i analogiem GLP-1 jest nieskuteczne, należy rozpocząć insulinoterapię.

Wskazaniem do insulinoterapii jest:

- cukrzyca typu 1
 - u dzieci i młodzieży
 - u dorosłych
 - cukrzyca LADA od chwili rozpoznania
- cukrzyca typu 2
 - wtórna nieskuteczność leków doustnych ($HbA_{1c} > 7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej)
 - przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie)
 - leczenie czasowe
 - świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią ($>16,7$ mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi
 - opanowanie glukotoksyczności
 - ostry zespół wieńcowy; zabieg przez skórną angioplastykę wieńcową
 - udar mózgu
 - ostre stany zapalne, urazy i inne stany naglące
 - kortykoterapia
 - zabieg operacyjny
 - ciąża
- cukrzyca związana z mukowiscydozą.

Tabela 7. Rodzaje insuliny ludzkich i ich analogów

Rodzaj	Preparat	Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
Analogi insuliny szybko działające	Aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	Glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	Lispro	15 min	40-60 min	3-5 h
Insuliny krótko działające	Neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
Insuliny średnio długo działające	Izofanowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
Analogi insuliny długo działające	Detemir	1,5-2 h	3 (4) – 14 h	≤24 h
	Glargine	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h

Najszybciej i najkrócej działają szybko działające analogi insuliny ludzkiej. Szybkie wchłanianie pozwala na wstrzykiwanie tuż przed, podczas a nawet po posiłku, natomiast krótki czas działania umożliwia zmniejszenie liczby posiłków. Analogi długo działające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, co ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii.

W leczeniu cukrzycy typu 2, u osób starszych i mniej sprawnych, często stosowane są mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insuliny z ludzką insuliną izofanową (NPH – ang. neutral protamin hagedorn) o pośrednim czasie działania.

Obecnie we wszystkich modelach insulinoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2 zalecane jest równoczesne stosowanie metforminy (jeżeli nie jest przeciwwskazana). Wśród modeli insulinoterapii wyróżnia się insulinoterapię prostą, złożoną oraz intensywną insulinoterapię czynnościową. Coraz częściej są także stosowane osobiste pompy insulinowe.

Insulinoterapia prosta to skojarzone leczenie lekami doustnymi (zwykle metforminą) i insuliną podstawową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem), natomiast insulinoterapia złożona opiera się na stosowaniu mieszanek insulinowych i intensywnej insulinoterapii. Stosowanie mieszanek insulinowych jest podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2.

Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem postępującym od dominującej insulinooporności do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . Kiedy to nastąpi skuteczne jest wdrożenie (oprócz leków poprawiających insulino-wrażliwość) także leków pobudzających wydzielanie insuliny. W przypadku nieskuteczności doustnych leków przeciw cukrzycowych wymagane jest leczenie insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.

Powikłania cukrzycy

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe.

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową.

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Tabela 8. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<p>Kwasica i śpiączka ketonowa – ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znaczącego niedoboru insuliny. Charakterystyczną cechą jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu.</p>	<p>Powikłania oczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Retinopatia cukrzycowa</u> – należy do grupy powikłań ocznych. W etiologii choroby podstawowe znaczenie mają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze. Klasyfikacja retinopatii cukrzycowej obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ retinopatię nieproliferacyjną bez makulopatii, ▪ retinopatię nieproliferacyjną z makulopatią, ▪ retinopatię przedproliferacyjną (wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe, <i>intraretinal microvascular abnormalities</i> – IRMA), ▪ retinopatię proliferacyjną,

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retinopatię proliferacyjną z powikłaniami, ▪ retinopatię nieproliferacyjną <p>Retinopatię nieproliferacyjną charakteryzują: poszerzenie i zamykanie się włośniczek, mikrotętniaki, wybroczyny, zwyrodnienie siatkówki oraz nieprawidłowości naczyń żylnych i tętniczych. Najcięższą formą retinopatii nieproliferacyjnej jest stadium przedproliferacyjne, w którym rozwijają się IRMA. Retinopatia proliferacyjna cechuje się nowotworzeniem naczyń, z których łatwo dochodzi do krwotoków oraz rozrostem tkanki włóknistej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inne powikłania oczne</u> – w tym: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma oraz jaskra wtórna krwotoczna.
<p>Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny, rozwijający się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, zwykle pod wpływem czynnika wywołującego. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem.</p>	<p>Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) – to czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii.</p> <p>Rozwój nefropatii cukrzycowej zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych. W następstwie działania czynników metabolicznych, hemodynamicznych oraz cytokin i mediatorów zapalenia dochodzi do zmian w błonie podstawowej prowadzących do zmniejszenia jej ładunku ujemnego i zwiększenia porów. Jednocześnie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomórkowego wskutek hiperglikemii. Kliniknym objawem tych nieprawidłowości jest zwiększenie przesączania albuminy, początkowo w postaci mikroalbuminurii a następnie jawnego białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do szkliwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek.</p>
<p>Kwasica melczanowa – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy >5 mmol/l, rozwijająca się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy.</p>	<p>Neuropatia cukrzycowa – jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy (w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych).</p> <p>W etiologii neuropatii cukrzycowej rolę odgrywają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki metaboliczne – hiperglikemia (aktywacja szlaku polioliowego, kinazy białkowej nieenzymatyczna glikacja białek), stres oksydacyjny, niedobór czynnika wzrostowego nerwów (NGF), jego receptora i innych czynników troficznych. • czynniki naczyniowe – zmiany reologiczne, miażdżyca, zmiany w naczyniach odżywczych nerwów. • czynniki genetyczne. <p>Największe znaczenie ma hiperglikemia, uruchamiająca pozostałe mechanizmy patogenetyczne.</p>
<p>Hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii <3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii (częściej w długotrwałej, dobrze wyrównanej cukrzycy typu 1) lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ale gwałtownie się zmniejszyła.</p> <p><u>Podział hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna – chory sam potrafi ją opanować, przyjmując dodatkowy pokarm, zjadając kostkę cukru lub wypijając słodzony płyn. • Umiarkowana – wymaga pomocy drugiej osoby, która poda dodatkowy pokarm, cukier prosty lub wstrzyknie glikagon. • Ciężka – z utratą przytomności, wymaga hospitalizacji. 	<p>Zespół stopy cukrzycowej – owrzodzenie lub destrukcja tkanek głębokich stopy u chorych na cukrzycę oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania.</p>
	<p>Powikłania makroangiopatyczne – chorych na cukrzycę typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią traktuje się jako obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	<p>Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka.</p> <p>W cukrzycy występuje wiele dodatkowych czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Czynniki te są przyczyną odrębności obrazu miażdżycy u chorych na cukrzycę, takich jak: rozwój miażdżycy u osób młodszych; zmiany w tętnicach o mniejszym kalibrze i bardziej rozsiane; wyrównanie ryzyka u obu płci; upośledzenie powstawania krążenia obocznego wskutek mikroangiopatii; zaburzenia reaktywności naczyń i adaptacji układu krążenia wskutek neuropatii wegetatywnej; bezbólowy przebieg zespołów miażdżycowych – choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych; częstsze współistnienie nadciśnienia tętniczego i otyłości.</p> <p>Istotną rolę w rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinooporność oraz dyslipidemia aterogenna.</p>
	<p>Zmiany skórne – występują u 25-30% chorych na cukrzycę. Spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi (glikacja, dyslipidemia) i naczyniowymi (mikroangiopatia) oraz neuropatią (zaburzenia potliwości, świąd, przeczulica).</p> <p><u>Postaci zmian skórnych:</u> zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, tłuszczowate obumietanie skóry, rumieniec cukrzycowy, plamica cukrzycowa, cukrzycowa twardzina obrzękowa, zakażenia skóry, złogi lipidowe, rogowacenie ciemne.</p>
	<p>Zmiany stawowe – przyczynami zmian stawowych w cukrzycy mogą być: nadmierna aktywność czynników wzrostowych i zwiększona przepuszczalność naczyń, a przede wszystkim glikacja kolagenu.</p> <p><u>Postaci zmian stawowych:</u> zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągniętego), staw Charcota (neuroosteoartropatia).</p>
	<p>Zmiany kostne – u chorych na cukrzycę dominuje zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy).</p> <p><u>Postaci zmian kostnych:</u> osteopenia i osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa.</p>
	<p>Zaburzenia psychologiczne i psychiczne – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa. Chorzy na cukrzycę z powodu nieuleczalnego charakteru choroby wymagają wsparcia psychospołecznego. Ważne w działaniach chorego jest poczucie wpływu na przebieg choroby, które jest silniejsze u osób wykształconych i umiejących sobie radzić w trudnych sytuacjach.</p>

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 9. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Victoza (liraglutide), roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207
Substancja czynna	Liraglutide

Droga podania	Produktu leczniczego Victoza nie należy podawać dożylnie lub domięśniowo. Produkt leczniczy Victoza może być wstrzykiwany podskórnym w okolicę brzucha, uda lub górną część ramienia.
Mechanizm działania	Liraglutyd to analog GLP-1 wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1, który wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go. Na receptor GLP-1 działa natywny GLP-1, endogeny hormon należący do inkretyn, który wzmacnia glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, liraglutyd ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny odpowiedni do podawania raz na dobę. Po podaniu podskórnym, profil wydłużonego działania leku opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy cząsteczkami, które skutkuje powolnym wchłanianiem; wiązaniu z albuminą oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec enzymów: peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-IV) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co skutkuje długim okresem półtrwania w osoczu. Działanie liraglutylu jest wywoływane specyficzną interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której następuje wzrost cyklicznego adenozyνομonofosforanu (cAMP). Liraglutyd stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy. Jednocześnie zmniejsza nieprawidłowo duże wydzielanie glukagonu, również w sposób zależny od stężenia glukozy. Tym samym, kiedy stężenie glukozy we krwi jest duże, następuje stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu. W odwrotnej sytuacji, podczas hipoglikemii, liraglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie osłabiając wydzielania glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. Liraglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową poprzez zmniejszenie łaknienia i spożycia energii.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	30 czerwiec 2009
Wnioskowane wskazanie	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ² .
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	W celu poprawienia tolerancji w żołądku i jelitach dawka początkowa wynosi 0,6 mg liraglutylu na dobę. Po upływie co najmniej tygodnia dawkę należy zwiększyć do 1,2 mg. Oczekuje się, że część pacjentów skorzysta na zwiększeniu dawki z 1,2 mg do 1,8 mg i w zależności od odpowiedzi klinicznej, po upływie minimum jednego tygodnia dawkę będzie można zwiększyć do 1,8 mg w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Dobowe dawki, większe niż 1,8 mg nie są zalecane.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Produkt leczniczy Victoza jest zalecany w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w celu uzyskania kontroli glikemii w skojarzeniu z: – metforminą lub sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub sulfonilomocznika w monoterapii. – metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynedionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych: disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, woda do wstrzykiwań.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 11. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności	Lek dostępny w aptece na receptę

refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika należą:

- Insulina bazowa
 - Insulina glargine
 - Insulina NPH
- Leki inkretynowe:
 - inhibitory peptydazy dipeptydowej IV
 - leki z grupy antagonistów receptora GLP-1

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić:

- Insulina glargine (Lantus) – finansowana we wskazaniu: „Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)”; z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.
- Insulina NPH (Apidra, Gensulin M30, Gensulin M40, Gensulin M50, Gensulin N, Gensulin R, Humulin M3, Humulin N, Humulin R, Insuman Basal, Insuman Comb, Insuman Rapid, Polhumin N, Polhumin R, Insulatard Penfill, Insuman Basal, Humalog Mix25, Humalog Mix50, Humalog) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca; z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich.

Natomiast leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTD 2013	<p><u>Etap 1. Monoterapia:</u> — modyfikacja stylu życia, zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonylomocznika; — w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonylomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4,</p> <p><u>Etap 2. Terapia doustna skojarzona:</u> — opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1); — opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1.</p> <p><u>Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</u> [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający)]</p> <p><u>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona</u> z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze</p>
USA	AACE 2013	<p><u>Trójlekowa terapia:</u> Wiele nowych leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1) przetestowano w skojarzeniu z metforminą i SFU lub TZD (wykazano skuteczność i bezpieczeństwo). Ogólnie rzecz biorąc, skuteczność trzeciego środka przeciwcukrzycowego, gdy dodaje się go do terapii skojarzonej jest zmniejszona w porównaniu ze skutecznością tego samego leku stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innym środkiem. W związku z tym pacjent z HbA1c <8,0%, u którego nie jest skuteczne stosowanie 2 leków przeciwcukrzycowych ma wysokie prawdopodobieństwo uzyskania poprawy z użyciem trzeciego środka, natomiast podczas terapii dwoma lekami u pacjentów z HbA1c > 9,0% jest mniej prawdopodobne, aby osiągnąć cel terapeutyczny z trzecim lub czwartym lekiem przeciwcukrzycowym, więc należy rozważyć podawanie insuliny.</p>
USA	ADA 2013	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformina, jeśli nie przeciwwskazana, jest preferowanym środkiem farmakologicznym rozpoczynającym leczenie cukrzycy typu 2 • U nowo zdiagnozowanych chorych na cukrzycę typu 2 z wyraźnie objawowym i / lub podwyższonym stężeniem glukozy we krwi i HbA1c, należy rozważyć terapię insulinową, z lub bez dodatkowych środków. • Jeżeli monoterapia (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę.
Kanada	CDA 2013	<p>W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c; jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy dołączyć kolejny lek z innej grupy lub insulinoterapię. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).</p>
USA	ADA/EASD 2012	<p>Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonylomocznik, TZD, DPP-4, GLP-1). Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.</p>
Belgia	IDF 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza linia terapii- metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań). • Druga linia terapii- dodanie do metforminy (jeżeli była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. • Trzecia linia terapii- podanie insuliny lub wprowadzenie dodatkowego, trzeciego środka doustnego (lek z grupy inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1) • Czwarta linia terapii- gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie- należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane. Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	ACP 2012	<p>ACP zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie terapii doustnej u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, gdy zmiany stylu życia, w tym diety, ćwiczeń i utraty masy ciała, nie udało się odpowiednio poprawić hiperglikemii • przepisywanie monoterapii metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2 • dodanie drugiego środka do metforminy w leczeniu pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, gdy zmiany stylu życia i metformina stosowana w monoterapii nie umożliwiają kontroli hiperglikemii.
Szkocja	SIGN 2010	<ul style="list-style-type: none"> • W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4. • U pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide). • Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. • Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.
Wielka Brytania	NICE 2009 (2010)	<p>Rozważa się dodanie mimetyku GLP-1 w trzeciej linii leczenia w stosunku do pierwszoliniowej metforminy i drugoliniowego sulfonilomocznika, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA1c $\geq 7.5\%$, lub wyższy po indywidualnym uzgodnieniu z pacjentem) u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 35.0 kg/m² pochodzenia europejskiego (należy uwzględnić grupę etniczną) oraz szczegółowe psychologiczne i medyczne problemy związane z otyłością <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI < 35.0 kg/m² a insulinoterapia miałaby znaczny wpływ na życie zawodowe, a utrata masy ciała może być korzystna z powodu istotnych chorób towarzyszących związanych z otyłością. • Kontynuacja terapii mimetykiem GLP-1 (eksenatyd) jest wskazana u osób u których nastąpiła korzystna odpowiedź metaboliczna (redukcja co najmniej o 1% w HbA1c oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w ciągu 6 miesięcy).

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii</p>	Doustne leki hipoglikemizujące i/lub insulinoterapia	Insulinoterapia	Insulinoterapia	<p>„Doustne leki hipoglikemizujące obniżają HbA1c o 1-2%; insulina o 1-3.5% Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2006; 29: 1963–72.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami klinicznymi insulina powinna być stosowana przy niepowodzeniu terapii lekami doustnymi, jednakże jej włączenie wiąże się z przyrostem masy ciała. Stąd niezwykle istotne jest naj największe opóźnienie rozpoczęcia insulinoterapii”</p>	<p>„Lekiem rekomendowanym w przypadku niewyrównania przy stosowaniu 2 leków doustnych jest insulina (ew 3-ci lek doustny co ze względu na brak refundacji jest alternatywą teoretyczną). Nie ma specyficznych wskazań dla leczenia chorych otyłych ponieważ dotychczasowe leki nie redukowały masy ciała (metformina jedynie hamuje przyrost a nie wpływa na redukcję).”</p>

Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie -biorcy
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	59099906 17555	14.3, Hormony trzuski - długodziałające analogi insuliny	213,84	244,84	244,84	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanym i nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	73,45
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	59099908 95717	14.3, Hormony trzuski - długodziałające analogi insuliny	213,84	244,84	244,84		30%	73,45
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	59099900 08575	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	108,15	127,43	98,57	Cukrzyca	ryczałt	32,86
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wstrz.a 3 ml	59099906 17197	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	108,15	127,43	98,57	Cukrzyca	ryczałt	32,86
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	59099908 53014	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099908 53113	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099908 53311	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099908 53519	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	59099908 52314	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099908 52413	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie-biorcy
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	59099908 52017	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099908 52116	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099902 46014	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099902 46717	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099902 47011	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	59099906 72448	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	59099906 72585	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	59099906 72363	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099910 22525	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099910 22822	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do	5 wkł.a 3 ml	59099903 48923	14.1, Hormony trzuski – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m/ml									
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	59099909 15019	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	103,61	98,57	Cukrzyca	ryczałt	9,04
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099904 55010	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099904 55614	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	59099906 92422	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

	Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, - stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, - finansowane w Polsce ze środków publicznych,
	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej - stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.
	[redacted]		

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono następujące technologie [redacted]

Wybór ww. technologii jako komparatorów uzasadniono ich potwierdzoną skutecznością kliniczną oraz stosowaniem w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto wybór [redacted] uargumentowano faktem, iż znajdują się na wykazie leków refundowanych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo liraglutidu w terapii cukrzycy typu 2, w porównaniu z dowolnym komparatorem (w tym Insulina bazowa, leki inkretynowe), w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Nie odnaleziono opracowań wtórnych.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 2 maja 2013 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 2 maja 2013 r.,
- The Cochrane Library z datą odcięcia 2 maja 2013 r.,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą odcięcia 2 maja 2013 r.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, EPAR) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 26 czerwca 2013 r. dla baz Medline, Cochrane oraz EMBASE.

Analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Docelowa: dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m²; • [redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] 	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Victoza® (liraglutyd) w dawkach wskazanych w ChPL	-	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] 	-	-
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności</u> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom HbA1c (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana) 	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Poziom glukozy na czczo (FPG) Poziom glukozy po posiłku (PPG) Masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) Obwód talii Gospodarka lipidowa (poziom TC, LDL, HDL, TG, VLDL, FFA) Ciężenie tętnicze krwi, częstość rytmu serca Jakość życia (satisfakcja z leczenia) Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii Utrata pacjentów z badania ogółem Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania pierwotne: RCT. Opracowania wtórne: opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo liraglutynu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań. 		-
Inne kryteria	-		-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

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

[REDACTED]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 19. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków dochodzono do konsensusu.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--	--	--

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

> [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

▶ [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text]

▶ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Victoza®

W pięciu dużych długoterminowych badaniach klinicznych, ponad 2500 pacjentów otrzymało leczenie produktem leczniczym Victoza – w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem (z metforminą lub bez niej) lub metforminą i rozyglitazonem.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie badań klinicznych były zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka występowały bardzo często, natomiast wymioty, zaparcie, ból brzucha i dyspepsja występowały często. Na początku leczenia produktem leczniczym Victoza wymienione działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego mogą występować częściej. Reakcje te zwykle ustają w ciągu kilku dni lub tygodni kontynuowania leczenia. Ból głowy i zapalenie nosogardzieli również były częste. Co więcej, hipoglikemia występowała często, a podczas stosowania produktu leczniczego Victoza w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem – bardzo często. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie w leczeniu skojarzonym z sulfonilomocznikiem.

Częstość powiązanych zgłoszeń spontanicznych (po wprowadzeniu produktu do obrotu) została obliczona na podstawie ich częstości w trakcie badań klinicznych III fazy.

Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości tych zdarzeń.

Tabela 85 Działania niepożądane zidentyfikowane w fazie III długoterminowych kontrolowanych badań i zgłoszenia spontaniczne (po wprowadzeniu produktu do obrotu).

Działanie niepożądane	Częstość działań niepożądanych według grup leczenia				
	Liraglutyd z metforminą	Liraglutyd z glimepirydem	Liraglutyd z metforminą i glimepirydem	Liraglutyd z metforminą i rozyglitazonem	Zgłoszenia spontaniczne
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Zapalenie nosogardzieli		często		często	
Zapalenie oskrzeli			często		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Hipoglikemia		często	bardzo często	często	
Brak łaknienia	często	często	często	często	
Spadek apetytu	często			często	
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy	bardzo często		często	często	
Zawroty głowy	często				
Zaburzenia żołądka i jelit					
Nudności	bardzo często	często	bardzo często	bardzo często	
Biegunka	bardzo często	często	bardzo często	bardzo często	
Wymioty	często	często	często	bardzo często	
Dyspepsja	często	często	często	często	
Ból w górnej części brzucha			często		
Zaparcie		często	często	często	
Zapalenie żołądka	często				
Nadmierna produkcja gazów jelitowych				często	
Wzdęcie brzucha				często	
Refluks żołądkowo-przelykowy				często	
Dolegliwości bólowe brzucha		często			
Ból zębów			często		
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit				często	
Zaburzenia układu immunologicznego					
Reakcje anafilaktyczne					rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Zmęczenie				często	
Złe samopoczucie					niezbyt często
Gorączka				często	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	często	często	niezbyt często	często	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Ostra niewydolność nerek					niezbyt często
Niewydolność nerek					niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Odwodnienie					niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Pokrzywka					niezbyt często
Wysypka					niezbyt często
Świąd					niezbyt często

W badaniu klinicznym z produktem leczniczym Victoza w monoterapii częstość wystąpienia hipoglikemii po zastosowaniu produktu leczniczego Victoza była mniejsza niż częstość odnotowana w przypadku pacjentów leczonych aktywnym lekiem porównawczym (glimepiryd). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Hipoglikemia

Większość przypadków potwierdzonej hipoglikemii w badaniach klinicznych należała do łagodnych. Nie zaobserwowano poważnych przypadków hipoglikemii w badaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Victoza w monoterapii. Ciężka hipoglikemia może wystąpić niezbyt często i obserwowano ją głównie w leczeniu skojarzonym produktem leczniczym Victoza z sulfonilomocznikiem (0,02 zdarzenia na badanego na rok). Bardzo niewiele przypadków (0,001 zdarzenia na badanego na rok) zaobserwowano w przypadku podawania produktu leczniczego Victoza w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż sulfonilomoczniki.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W leczeniu produktem leczniczym Victoza skojarzonym z metforminą 20,7% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek nudności, a 12,6% zgłosiło przynajmniej jeden przypadek biegunki. W leczeniu produktem leczniczym Victoza skojarzonym z sulfonilomocznikiem 9,1% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek nudności, a 7,9% zgłosiło przynajmniej jeden przypadek biegunki. Większość stanowiły przypadki łagodne do umiarkowanych i występowały one w sposób zależny od dawki. Przy kontynuowanym leczeniu ich częstość i ciężkość zmniejszały się u większości pacjentów, u których początkowo występowały nudności. U osób w wieku powyżej 70 lat może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego w przypadku leczenia liraglutydem. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 60-90 ml/min) może wystąpić więcej dolegliwości ze strony układu pokarmowego w przypadku leczenia liraglutydem.

Odstawienie leku

W długoterminowych kontrolowanych badaniach (trwających co najmniej 26 tygodni) częstość odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosiła 7,8% w przypadku pacjentów stosujących produkt leczniczy Victoza i 3,4% w przypadku pacjentów stosujących lek porównawczy. Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do odstawienia leku u pacjentów stosujących produkt leczniczy Victoza były nudności (2,8% pacjentów) oraz wymioty (1,5%).

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących wcześniej produkt leczniczy Victoza, może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko liraglutydowi. Przeciętnie dochodziło do wytworzenia przeciwciał u 8,6% pacjentów. Nie powiązano wytworzenia przeciwciał ze zmniejszoną skutecznością produktu leczniczego Victoza. W czasie wszystkich długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Victoza odnotowano niewiele (0,05%) przypadków obrzęku naczynioruchowego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcję w miejscu wstrzyknięcia odnotowano u około 2% badanych otrzymujących produkt leczniczy Victoza w długoterminowych (trwających co najmniej 26 tygodni), kontrolowanych badaniach. Reakcje te były zwykle łagodne.

Zapalenie trzustki

W czasie wszystkich długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Victoza odnotowano niewiele (<0,2%) przypadków ostrego zapalenia trzustki. Zapalenie trzustki odnotowano również po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zdarzenia związane z tarczycą

Ogólnie częstość występowania działań niepożądanych związanych z tarczycą we wszystkich średnio- i długoterminowych badaniach wynosi 33,5; 30,0 i 21,7 zdarzeń na 1000 pacjentolat całkowitej ekspozycji na liraglutyd, placebo i wszystkie leki porównawcze; 5,4, 2,1 i 1,2 zdarzeń, odpowiednio dotyczących poważnych działań niepożądanych związanych z tarczycą.

Nowotwory tarczycy, zwiększenie stężenia kalcytoniny we krwi i powiększenie tarczycy były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z tarczycą. Częstość na 1000 pacjentolat ekspozycji u pacjentów leczonych liraglutydem wynosiła 6,8; 10,9 i 5,4 w porównaniu z 6,4, 10,7 i 2,1 u leczonych placebo oraz odpowiednio 2,4; 6,0 i 1,8 u pacjentów leczonych wszystkimi lekami porównawczymi.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, w tym pokrzywka, wysypka i świąd były zgłaszane po wprowadzeniu produktu Victoza do obrotu. Kilka przypadków reakcji anafilaktycznych obejmujących dodatkowe objawy jak: niedociśnienie, kołatanie serca, duszność, obrzęk zostały zgłoszone po wprowadzeniu produktu Victoza do obrotu.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych z URPL, FDA i EMA

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa liraglutylu, przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Na stronach URPL i FDA nie odnaleziono ostrzeżeń, raportów dotyczących stosowania liraglutylu, ani informacji o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas przyjmowania tego leku. Natomiast na stronie EMA pojawił się komunikat z dnia 26 lipca 2013 r. informujący, że dostępne dane nie potwierdzają ostatnich doniesień o zwiększonym ryzyku zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką podczas terapii agonistami receptora GLP-1.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 86. Opublikowane analizy ekonomiczne.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania liraglutylu (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² w porównaniu z [Redacted]

Technika analityczna/porównywane interwencje

Analiza kosztów-użyteczności – w ramach analizy przeprowadzono następujące porównania terapii liraglutylu [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Populacja

[Redacted text block]

Perspektywa

Analiza ekonomiczna przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej dla T2DM, uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTM (5% kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych).

Koszty

Model

Analiza kosztów-użyteczności została przeprowadzona przy wykorzystaniu aplikacji CORE Diabetes Model. Prawa do modelu posiada firma IMS Health. Dostęp do modelu poprzez stronę internetową core-diabetes.com Model CORE Diabetes jest „kompleksowym modelem Markova z pamięcią która umożliwia analizę wpływu stosowania interwencji u pacjentów z cukrzycą na koszty generowane przez tę jednostkę chorobową, a także na jakość i długość życia...”. Model uwzględnia piętnaście powikłań związanych z cukrzycą (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność zastoinowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa, obrzęk płamki, zaćma, nefropatia, hipoglikemia, kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa oraz śmiertelność z przyczyn innych niż wymienione). W modelu długość cyklu wynosi 1 rok, wyjątkiem pod-modelu dla stopy cukrzycowej i hipoglikemii, gdzie przyjęto długość trwania cyklu na 1 mc.

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 88. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nie	Populacja z wniosku refundacyjnego: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m ² Populacja z badań klinicznych: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika Dane dotyczące pacjentów z BMI \geq 35 kg/m ² pochodzą z nieopublikowanych materiałów, związku z czym nie ma możliwości zweryfikowania danych, o braku możliwości zweryfikowania danych dla populacji z BMI >30 i BMI>35

		kg/m2 informuje też NICE 2009
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywoć (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	Tak	

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Uwagi analityków AOTM:

Dane kosztowe



[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

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

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 97. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy podstawowej (bez RSS).

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ICER* [zł/(QA)LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Perspektywa NFZ				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, wprowadzenia finansowania liraglutylu (Victoza) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m².

[Redacted text block]

[Redacted content]



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 98. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak

Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	[redacted]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 99. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wskazanie z ChPL: Produkt leczniczy Victoza jest zalecany w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w celu uzyskania kontroli glikemii:

- W skojarzeniu z: metforminą lub sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub sulfonilomocznika w monoterapii.
- W skojarzeniu z: metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynedionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków.

Wskazanie z wniosku: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m².

Tabela 100. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów			
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Perspektywa łączna NFZ + pacjent			

[Redacted text block]

Tabela 101. Wyniki analizy wpływu na budżet:

Kategoria kosztów			
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Perspektywa łączna NFZ + pacjent			

[Redacted text block]

Tabela 102. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – [redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT PODSTAWOWY	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 103. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – [redacted]

	Kategoria kosztów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa łączna NFZ + pacjent			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Perspektywa łączna NFZ + pacjent			

[Redacted text block]

<nazwa wnioskowanego produktu>

<nr sprawy/rok>

<wnioskowane wskazanie – **skrócone**, nagłówek nie może przekraczać 2 wierszy>

[Redacted content]

Tabela 104. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne –

Parametr	Kategoria kosztów				
[REDACTED]	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Perspektywa łączna NFZ + pacjent				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Perspektywa łączna NFZ + pacjent					
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted content]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

brak

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 107. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTD (Polska) 2013	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013	<p><u>Etap 1. Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> — modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonylomocznika; — aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki; — w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonylomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek; — skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania. <p><u>Etap 2. Terapia doustna skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> — opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1); — opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p> <p><u>Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</u> [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); różne modele — z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p><u>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona</u> z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze</p>
AAACE (USA) 2013	Algorytm kompleksowego leczenia cukrzycy	<p><u>Trójlekowa terapia:</u></p> <p>Wiele nowych leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1) przetestowano w skojarzeniu z metforminą i SFU lub TZD (wykazano skuteczność i bezpieczeństwo).</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, skuteczność trzeciego środka przeciwcukrzycowego, gdy dodaje się go do terapii skojarzonej jest zmniejszona w porównaniu ze skuteczność tego samego leku stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innym środkiem.</p> <p>W związku z tym pacjent z HbA1c <8,0%, u którego nie jest skuteczne stosowanie 2 leków przeciwcukrzycowych ma wysokie prawdopodobieństwo uzyskania poprawy z użyciem trzeciego środka, natomiast podczas terapii dwoma lekami u pacjentów z HbA1c > 9,0% jest mniej prawdopodobne, aby osiągnąć cel terapeutyczny z trzecim lub czwartym lekiem przeciwcukrzycowym, więc należy rozważyć podawanie insuliny.</p>
ADA (USA) 2013	Standardy opieki medycznej w cukrzycy	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformina, jeśli nie przeciwwskazana, jest preferowanym środkiem farmakologicznym rozpoczynającym leczenie cukrzycy typu 2 • Jeżeli monoterapia (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę. • U nowo zdiagnozowanych chorych na cukrzycę typu 2 z wyraźnymi objawami i / lub podwyższonym stężeniem glukozy we krwi i HbA1c, należy rozważyć terapię insulinową, z lub bez dodatkowych środków.
CDA (Kanada) 2013	Wytuczne praktyki klinicznej dla zapobiegania i leczenia cukrzycy w Kanadzie	<p>W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c; jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy dołączyć kolejny lek z innej grupy lub insulinoterapię.</p> <p>Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).</p>
ADA/EASD (USA) 2012	Leczenie cukrzycy typu 2	<p>Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonylomocznik, TZD, DPP-4, GLP-1). Wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
IDF (USA) 2012	Ogólnoświatowe wytyczne do leczenia cukrzycy typu 2	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 pierwszą linię terapii stanowi metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań). Gdy poziom glukozy jest wysoki, w celu wywołania szybkiej odpowiedzi można zastosować sulfonilomocznik albo inhibitory alfa-glukozydazy. Środki te mogą być stosowane w leczeniu wstępnym, gdy nie można podać metforminy. • Druga linia terapii polega na dodaniu metforminy (jeżeli nie była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. • Trzecia linia terapii rozpoczyna się podaniem insuliny lub wprowadzeniem dodatkowego, trzeciego środka doustnego, którym może być lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1. • Czwartą linię terapii wprowadza się, gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie. Na tym etapie należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane. • Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.
ACP (USA) 2012	Doustne leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2: Wytyczne kliniczne	<p>Zalecenie 1: ACP zaleca dodanie terapii doustnej farmakologiczną u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, gdy zmiany stylu życia, w tym diety, ćwiczeń, i utraty masy ciała, nie udało się odpowiednio poprawić hiperglikemii</p> <p>Zalecenie 2: ACP zaleca, aby lekarze przepisywali monoterapii metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Zalecenie 3: ACP zaleca dodanie drugiego środka do metforminy w leczeniu pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, gdy zmiany stylu życia i metformina stosowana w monoterapii nie umożliwia kontroli hiperglikemii</p>
SIGN (Szkocja) 2010	Leczenie cukrzycy. Narodowe wytyczne kliniczne.	<ul style="list-style-type: none"> • W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4. • U pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznik można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide). • Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. • Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.
NICE (Wielka Brytania) 2009 (2010)	Leczenie cukrzycy typu 2	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozpocząć leczenie metforminą u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz u których poziom glukozy we krwi jest niewłaściwie kontrolowany przez styl życia (dieta, aktywność fizyczna) • Leczenie metforminą może być także pierwszą linią terapii obniżającej poziom glukozy, u pacjentów bez nadwagi. • Jeżeli poziom glukozy pozostaje nadal wysoki, należy dodać do leczenia inny doustny środek przeciwcukrzycowy (zazwyczaj sulfonilomocznik). • Należy rozważyć podanie sulfonilomocznika jako leku pierwszej linii, gdy: <ul style="list-style-type: none"> - pacjent nie ma nadwagi - pacjent nie toleruje metforminy - jest potrzebna szybka odpowiedź ze względu na objawy hiperglikemii. • Jeżeli poziom glukozy we krwi nie jest właściwie kontrolowany wskazane jest dodanie innego doustnego środka przeciwcukrzycowego (DPP-4 tiazolidynodion) • W niektórych przypadkach wskazane jest także stosowanie GLP-1 <p>Rozważa się dodanie mimetyku GLP-1 w trzeciej linii leczenia w stosunku do pierwszoliniowej metforminy i drugoliniowego sulfonilomocznika, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA1c $\geq 7.5\%$, lub wyższy po indywidualnym uzgodnieniu z pacjentem) u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 35.0 kg/m² pochodzenia europejskiego (należy uwzględnić grupę etniczną) oraz szczegółowe psychologiczne i medyczne problemy związane z otyłością <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI < 35.0 kg/m² a insulinoterapia miałaby znaczny wpływ na życie zawodowe, a utrata masy ciała może być korzystna z powodu istotnych chorób towarzyszących związanych z otyłością. • Kontynuacja terapii mimetykiem GLP-1 (eksenatyd) jest wskazana u osób u których nastąpiła korzystna odpowiedź metaboliczna (redukcja co najmniej o 1% w HbA1c oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w ciągu 6 miesięcy).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 108. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia) 2013	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Liraglutide, , roztwór do wstrzykiwa, 6mg/mL, Victoza®	PBAC rekomenduje umieszczenie na liście liraglutytu w leczeniu cukrzycy typu 2 z powodu korzyści dla skojarzonego leczenia z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, i jako potrójnej terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (na podstawie minimalizacji kosztów z eksenatydem). Przyjęto jednakowo skuteczną dawkę liraglutytu 1,2 mg raz na dobę i eksenatyd 10 mikrogramów dwa razy na dobę.
CADTH (Kanada) 2011	CEDAC FINAL RECOMMENDATION LIRAGLUTIDE (Victoza – Novo Nordisk Canada Inc.) Indication: Diabetes, Type 2	Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) nie zaleca refundowania liraglutytu w przedłożonej cenie. 1. Na podstawie PS (w tym 6 RCT), w grupie liraglutytu wykazano podobne lub większe zmniejszenie stężenia hemoglobiny A1c w skojarzeniu z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu z przeciwcukrzycową środkami z innych grup leków. Stosowanie liraglutyd wiązało się również ze statystycznie znaczącej utraty masy ciała w porównaniu z innymi klasami leków. 2. Dzienny koszt liraglutytu jest większy niż sulfonilomocznika, tiazolidynodionów, inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), NPH i analogi insuliny. CEDAC wskazuje, że redukcja ceny mogłaby zwiększyć prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji w leczeniu chorych nieskutecznie leczonych metformina i pochodną sulfonilomocznika.
PTAC (Nowa Zelandia) 2012	PTAC meeting held 2 & 3 August 2012	Komitet rekomenduje finansowane liraglutytu 1,2 mg z niskim priorytetem. Decyzje ważne są przez okres sześciu miesięcy dla wniosków, które spełniają następujące kryteria: • Pacjent ○ nie osiąga skutecznej kontroli HbA1c przy maksymalnych tolerowanych dawkach metforminy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, i nie jest w stanie korzystać z insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika z powodu ryzyka zawodowego hipoglikemii; LUB ○ nie osiąga skutecznej kontroli HbA1c na maksymalnej tolerowanej dawki tiazolidinedionem przez poprzednich 6 miesięcy, a metformina jest przeciwwskazana; • Liraglutyd będzie można stosować w połączeniu z jednym lub większą liczbą doustnych leków • Pacjent ma BMI > 35 kg/m ² • Przewiduje się, że liraglutyd zmniejsza HbA1c o co najmniej 10 mmol / mol
NICE (Wielka Brytania) 2010	NICE wytyczne oceny technologii 203 Liraglutyd w leczeniu cukrzycy typu 2	• Liraglutyd 1,2 mg na dobę w trójlekowym schemacie leczenia (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidinedionem) jest zalecane jako opcja terapeutyczna w leczeniu osób z cukrzycą typu 2. • Liraglutyd 1,2 mg na dobę w dwulekowym schemacie leczenia (w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika) jest zalecane jako opcja w leczeniu osób z cukrzycą typu 2, tylko w przypadku osób, które nie tolerują metforminy lub sulfonilomocznika lub stosowanie metforminą lub leczenie sulfonilomocznika jest przeciwwskazane, a pacjent jest nietolerancyjne tiazolidinedionów i dipeptydylopeptydaza-4 (DPP-4), inhibitory lub leczenie tiazolidinedionów i inhibitory DPP-4 jest przeciwwskazane. • Liraglutyd 1,8 mg na dobę, nie jest zalecany do leczenia chorych z cukrzycą typu 2. • Komitet uznał, że przedstawione dowody nie były wystarczająco silne, aby zalecić liraglutyd jako opłacalną alternatywę zarówno tiazolidinedionów lub inhibitorów DPP-4, jako trójlekową terapię, jednak jest zdania, że liraglutyd jest opłacalny w stosunku do opcji leczenia jaką jest eksenatyd.
HAS (Francja) 2009	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION VICTOZA 6 mg/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2x3 ml	Opinia pozytywna do wpisania na listę preparatów refundowanych w aptece otwartej oraz szpitalnej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. Refundacja: 65% Komisja Przejrzystości uważa, że preparat Victoza wnosi dodatkową korzyść zdrowotną niewielką (ASMR IV) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w biterapii oraz triterapii.
SMC (Szkocja) 2009	Liraglutide 6mg/mL roztwór do wstrzykiwań we wkładzie (3mL) (Victoza)	Liraglutide (Victoza) jest dopuszczony do ograniczonego zastosowanie w ramach NHS Scotland. Pięć randomizowanych badań klinicznych potwierdziło efektywność liraglutytu w porównaniu do odpowiednich komparatorów w ramach pierwszorzędownego pkt. końcowego jakim był poziom hemoglobiny glikowanej po 26 tyg. terapii. Ograniczenia: Liraglutide jest ograniczony do użycia w terapii p/cukrzycowej 3 linii. Ekonomiczna analiza dla 2 linii terapii w połączeniu z metforminą w zastępstwie pochodnych sulfonilomocznika nie została przedstawiona. Niezbędne są długoterminowe badania efektów liraglutytu na związane z chorobą śmiertelność i chorobowość.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 109. Podsumowanie rekomendacji klinicznych i refundacyjnych.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTD 2013	+			Terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1 .
	USA	AACE 2013	+			Terapia trójlekowa
		ADA 2013		+		Jeżeli monoterapia, nie pozwala na utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę.
	Kanada	CDA 2013		+		W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd))
	USA	ADA/EASD 2012	+			Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych
	Belgia	IDF 2012	+			Trzecia linia terapii rozpoczyna się podaniem insuliny lub wprowadzeniem dodatkowego, trzeciego środka doustnego, którym może być lek z grupy inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 .
	USA	ACP 2012		+		ACP zaleca dodanie drugiego środka do metforminy w leczeniu pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, gdy zmiany stylu życia i metformina stosowana w monoterapii nie umożliwiają kontroli hiperglikemii
	Szkocja	SIGN 2010	+			Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliny.
	Wielka Brytania	NICE 2009 (2010)	+			Rozważa się dodanie mimetyku GLP-1 w trzeciej linii leczenia w stosunku do pierwszoliniowej metforminy i drugoliniowego sulfonilomocznika, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA1c ≥ 7.5%, lub wyższy po indywidualnym uzgodnieniu z pacjentem) u chorych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 35.0 kg/m ²
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC 2013	+			-
	Nowa Zelandia	PTAC 2012		+		Pacjent, który nie osiąga skutecznej kontroli HbA1c przy max. dawkach metforminy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, i nie jest w stanie korzystać z insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika z powodu ryzyka zawodowego hipoglikemii; LUB nie osiąga skutecznej kontroli HbA1c na max. dawki tiazolidynodionem przez poprzednich 6 miesięcy, a metformina jest przeciwwskazana; Liraglutyd będzie można stosować w połączeniu z jednym lub większą liczbą doustnych leków; Pacjent ma BMI > 35 kg/m ²
	Kanada	CADTH 2011			+	-
	Wielka Brytania	NICE 2010		+		Liraglutyd 1,2 mg na dobę w trójlekowym schemacie leczenia (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidynodionem) jest zalecane jako opcja terapeutyczna w leczeniu osób z cukrzycą typu 2. Liraglutyd 1,8 mg na dobę, nie jest zalecany do leczenia chorych z cukrzycą typu 2.
	Francja	HAS 2009	+			-
	Szkocja	SMC 2009		+		Ograniczenia: Liraglutide jest ograniczony do użycia w terapii p/cukrzycowej 3 linii. Ekonomiczna analiza dla 2 linii terapii w połączeniu z metforminą w zastępstwie pochodnych sulfonilomocznika nie została przedstawiona.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 111. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Victoza (liraglutide) w leczeniu cukrzycy typu 2

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>„Otyłość jest główną przyczyną niewyrównania cukrzycy typu 2. Refundacja leku, który istotnie redukuje masę ciała, u niewyrównanych na 2 lekach chorych na cukrzycę typu 2, opóźniłaby konieczność insulinoterapii. Stosowanie insuliny w typie 2 cukrzycy wiąże się z kolei z przyrostem masy ciała co powoduje błędne koło hiperglikemii i zwiększanie dawek insuliny co powoduje przyrost mc i znowu pogorszenie wyrównania. Możliwość leczenia liraglutylem ograniczyłoby powstawanie „błędneho koła” terapii hipoglikemizującej”</p>	<p>„Nie znajduję argumentów medycznych przeciw refundacji. Ostatnio publikowane stanowisko EMA w które wyklucza na obecnym stanie wiedzy ryzyko zapaleń trzustki czy procesów proliferacyjnych odbiera argument braku bezpieczeństwa terapii lekami inkretynowymi”</p>	<p>„Lek powinien być refundowany w podanych wskazaniach”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.07.2013 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Victoza** (liraglutide roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207 we wskazaniu: **dorosli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m².**

Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Dopowikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkrety nowy (agoniści receptora dla GLP-1, inhibitory DPP-IV), insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insulin szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insulin długo działające (detemir – IDet, glargine – IGlar). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insulin z NPH.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika należą:

- Insulina bazowa (insulina glargine, insulina NPH)
- Leki inkrety nowe (inhibitory peptydazy dipeptydowej IV, leki z grupy antagonistów receptora GLP-1)

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić:

- Insulina glargine (Lantus)
- Insulina NPH

Leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted content]

[Redacted text block]

Informacje z ChPL

Najczęściej zgłaszane DN: zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka- bardzo często, wymioty, zaparcie, ból brzucha, dyspepsja, ból głowy, zapalenie nosogardzieli - często. Hipoglikemia- często, podczas stosowania Victozy w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem- bardzo często. Ciężka hipoglikemia- głównie w leczeniu skojarzonym z sulfonilomocznikiem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted content]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania liraglutynu w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych i 6 rekomendacji refundacyjnych. Spośród rekomendacji klinicznych 6 było pozytywnych (PTD 2013, IDF 2012, ADA/EASD, 2012, SIGN 2010, NICE 2009 (2010)) a 3 pozytywne z ograniczeniami (ADA 2013, CDA 2013, ACP 2012- druga linia leczenia lub niesprecyzowane). Natomiast spośród rekomendacji refundacyjnych 2 były pozytywne (PBAC 2013, HAS 2009), 3 pozytywne z ograniczeniami (PTAC 2012, NICE 2010, SMC 2009), 1 negatywna (CADTH 2011).

13. Źródła

Piśmiennictwo

[Redacted text block containing the bibliography list]

[Redacted text block]

14. Załączniki

Zal. 1.



Zal. 2.



Zal. 3.



Zal. 4.



Zal. 5.

