

**Liraglutyd (Victoza®)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z cukrzycą typu 2**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
kwiecień 2017

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	8
Słowa kluczowe	10
Streszczenie	11
1 Cel analizy	16
2 Problem zdrowotny	17
2.1 Definicja problem zdrowotny	17
2.1.1 Klasyfikacja	17
2.1.2 Etiologia i patogenezę	18
2.1.3 Rozpoznawanie	18
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	32
2.2.5.1 Leczenie farmakologiczne - doustne	34
2.2.5.2 Leczenie farmakologiczne - inkretynowe	35
2.2.5.3 Leczenie farmakologiczne - skojarzone	35
2.2.5.3 Leczenie farmakologiczne - insulinoterapia	36
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy	39
2.1.7.1 Wytyczne NICE 2016	39
2.1.7.2 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017)	41
2.1.7.3 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2012 i 2013)	43
2.1.7.4 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2015)	47
2.1.7.5 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2016)	50
2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2012)	52
2.1.7.7 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2013)	52
2.1.7.8 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2013 oraz aktualizacja 2016)	53
2.1.7.9 Podsumowanie	56
2.2 Wybór populacji docelowej	58

2.2.1	Liczebność populacji docelowej	58
3	Interwencja	64
3.1	Charakterystyka interwencji.....	64
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	65
3.1.1.1.5	Mechanizm działania.....	66
3.1.1.2	Zarejestrowane wskazania	66
3.1.1.3	Dawkowanie i sposób podania.....	67
3.1.1.4	Przeciwwskazania	67
3.1.1.5	Działania niepożądane.....	67
3.1.2	Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	72
3.1.2.1	Warunki refundacji dla leku Victoza®	74
3.1.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla liraglutynu.....	75
3.1.2.3	Przebieg rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	79
3.1.2.4	Refundowane technologie medyczne.....	84
4	Komparatory	85
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	85
4.2	Insulina glargine	91
4.2.1	Mechanizm działania	91
4.2.2	Zarejestrowane wskazania.....	92
4.2.3	Dawkowanie i sposób podania	92
4.2.4	Przeciwwskazania	92
4.2.5	Działania niepożądane	92
4.3	Insulina NPH.....	93
4.3.1	Mechanizm działania	94
4.3.2	Zarejestrowane wskazania.....	94
4.3.3	Dawkowanie i sposób podania	94
4.3.4	Przeciwwskazania	95
4.3.5	Działania niepożądane	95
4.4	Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT	96
5	Efekty zdrowotne.....	113
6	Rodzaj i jakość dowodów.....	115

7	Problem decyzyjny wg PICO	116
8	Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy - stan na dzień 1 marca 2017 roku.....	118
	Spis tabel.....	125
	Spis rycin	126
	Spis ilustracji.....	127
	Piśmiennictwo	128

Skróty i akronimy

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>the American Diabetes Association</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	wskaznik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i>)
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i>)
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>the European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
DET	insulina detemir
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
GLA	glargine
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
LIR	liraglutyd
MET	metformina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)

PPAR γ	receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów typu gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SM	pochodne sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TZD	tiazolidynodiony
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Słowa kluczowe

liraglutyd, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych i jest związana z otyłością, brakiem aktywności fizycznej i złymi nawykami żywieniowymi. Jest to najczęstsza postać cukrzycy (90% chorych na świecie wg WHO).¹ W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i insulinooporność.^{12,2,13}

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według **zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2017**. Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie.⁴² Wartości HbA_{1c} pozwalają zatem na ocenę skuteczności terapii, na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciwcukrzycowej u chorego. Związek HbA_{1c} z punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta został udowodniony zarówno w oparciu o długookresowe badania z randomizacją.³⁴ Należy dodatkowo podkreślić, iż główny celem leczenia cukrzycy (utrzymywanie poziomu glukozy zbliżonego do normy), powinien być osiągnięty przy unikaniu wahań stężenia glukozy, w tym hipoglikemii, przy jednoczesnym dążeniu do normalizacji masy ciała. Ponadto zgodnie z **wytycznymi NICE 2016** do monitorowania choroby powinna zaliczać się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta.³⁶ Zgodnie z **wytycznymi ADA/EASD 2015**, związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA_{1c}) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii.⁵⁶

Najnowszy raport Ministerstwa Zdrowia pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych” podkreśla, iż na cukrzycę chorowało w 2014 roku w Polsce około 1,45 miliona osób. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna wskazuje, iż w 2015 roku w Polsce na cukrzycę typu 2 chorowało łącznie 1,95 miliona osób. **Zgodnie z danymi NFZ w latach 2010-2015 odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtował się na poziomie od 1,5 mln do 1,6 mln chorych. Z perspektywy płatnika wartości te mogą aktualnie stanowić najbardziej wiarygodne źródło informacji. Powyższe dane wskazują pacjentów leczonych na cukrzycę typu 2 w polskim systemie opieki zdrowotnej, zatem należy oczekiwać, że w tej grupie znajduje się wnioskowana populacja docelowa.** Mając na

uwadze powyższe dane można założyć, iż liczba osób chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce będzie systematycznie rosła w kolejnych latach.

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, **umiejscawiają leki z grupy GLP-1, do których należy liraglutyd, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu MET oraz w trzeciej linii leczenia – po niepowodzeniu dwóch OAD.** Należy przy tym wskazać, że zdecydowaną opcją preferowaną w przypadku postępowania z pacjentem nieosiągającym kontroli glikemii na MET jest dodanie do tego leku pochodnej sulfonilomocznika. Jedynie w przypadku wybranych sytuacji klinicznych (ryzyko hipoglikemii, inne przeciwwskazania do stosowania SUL) wyłączając możliwość stosowania u chorego SUL, rozważane są pozostałe opcje terapeutyczne, w tym GLP-1. Skojarzenie MET i SUL stosowane jest u większości chorych zgodnie z wynikami badania Witek 2012 (tj. u ponad 90%) – pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009 (patrz rozdz. 2.1.5).³² Z tego też względu w niniejszym raporcie rozważano wyłącznie postępowanie 3-liniowe u chorych po niepowodzeniu terapii skojarzonej MET+SUL, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

Niepowodzenie terapii dwulekowej stanowi podstawę do dalszej intensyfikacji leczenia. Wytyczne PDT w ścieżce postępowania z chorym wyróżniają dwa etapy. W pierwszym do dwóch stosowanych OAD dodawany jest trzeci lek o innym mechanizmie działania. W wytycznych jako grupy leków dodawanych do metforminy wymienione zostały: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitor SGLT-2, pioglitazon. Etap ten może zostać również pominięty i pacjent może od razu przejść do fazy uwzględniającej insulinoterapię.

Obecnie w Polsce produkt Victoza® (liraglutyd) **nie jest objęty refundacją.**

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią chorzy 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. Przy czym w przypadku pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%, liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy. Powyższe kryterium kontroli skuteczności zostało potwierdzone we wspólnej opinii grupy ekspertów [REDACTED]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego liraglutyd można stosować w szerszej populacji aniżeli zdefiniowana na potrzeby niniejszego raportu HTA, tj. u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu uzyskania kontroli glikemii w skojarzonym leczeniu z doustnymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi i (lub) z insuliną bazową, w przypadku,

gdy produkty te w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Zawężenie populacji docelowej do wybranej grupy chorych (jak zdefiniowano powyżej) znajduje swoje uzasadnienie zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne. Chorzy, zgodnie z wytycznymi NICE, którzy będą odnosili szczególne korzyści kliniczne ze stosowania liraglutynu, i u których refundowanie ww. terapii znajduje podstawy ekonomiczne, to pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej wielolekowej terapii skojarzonej. U takich chorych, NICE rekomenduje stosowanie liraglutynu w schemacie trójlekowym. Również w wielu krajach europejskich, w których liraglutyd został objęty finansowaniem ze środków publicznych, wskazania refundacyjne uwzględniają dodatkowe kryteria populacyjne odnoszące się do niepowodzenia wcześniejszej terapii doustnej (niepowodzenie 1 i/lub 2 OAD) definiowanej poprzez brak właściwej kontroli glikemii (brak docelowych wartości HbA1c) z dodatkowym zawężeniem do chorych otyłych (BMI ≥ 30 lub ≥ 35).

Inhibitor α -glukozydaz refundowany w Polsce stanowi akarboza. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym liraglutyd. Dodatkowo, zgodnie z treścią Zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego⁴², akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla liraglutynu.

Spośród pozostałych wymienionych powyżej opcji finansowaniem ze środków publicznych objęte są wyłącznie insuliny - ludzka insulina bazowa oraz mieszanki insulinowe. Zgodnie z wytycznymi insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej, a gdy ta wymaga częstszego podawania w celu osiągnięcia wyrównania glikemicznego - wówczas alternatywę stanowią także mieszanki insulinowe. **Podstawowym komparatorem w analizach HTA dla liraglutynu jest zatem insulina NPH - opcja refundowana, zgodna z wytycznymi i stosowana w praktyce klinicznej.** Mieszanki z kolei nie będą rozważane w grupie komparatorów, gdyż zgodnie z wytycznymi stanowią one kolejny etap leczenia, wpisujący się w intensyfikację insulinoterapii. **W grupie insulin bazowych wytyczne wymieniają także analogii długodziałające (LAA) - aktualnie objęte refundacją w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych nieskutecznie leczonych insuliną NPH, aczkolwiek zgodnie z zaleceniami stanowiące opcje równorzędne dla insuliny NPH.**

Analiza danych klinicznych dla liraglutynu wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na bezpośrednie porównanie skuteczności liraglutynu z insuliną glargine. W hierarchii dowodów naukowych poprawnie zaprojektowane badania *head-to-head* stanowią najbardziej wiarygodne źródło wnioskowania o względnej efektywności porównywanych terapii. **Z powyższych względów oraz ze względu na pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2,⁷ insulinę glargine uwzględniono w grupie komparatorów dla liraglutynu.**

Innym analogiem insulin długo działających (LAA) dostępnym w Polsce jest insulina detemir, refundowana w cukrzycy typu 1 i 2. Zgodnie z zebranymi wynikami, w oparciu o rekomendację dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2,⁸ insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią dla leku detemir. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutytu i insuliny detemir, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutytu i refundowanej insuliny glargine jako reprezentanta analogów długodziałających są wystarczające do oceny analizowanej technologii.

Ponadto mając na uwadze zebrane dane oraz rekomendację dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2,⁷² insulina glargine związana jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutytu i insuliny NPH, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutytu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższości kliniczna liraglutytu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.

Podsumowując, przyjęto założenia o większej skuteczności insuliny glargine od insuliny NPH oraz o porównywalnej skuteczności insuliny glargine z insuliną detemir.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania liraglutytu (Victoza®, ██████████ ██████████) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². Przy czym liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA_{1c} o co najmniej 1% oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%.

Określony w ramach niniejszej analizy **schemat PICO** (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci 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 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$*
interwencja (I)	liraglutyd (Victoza®, Novo Nordisk Pharma)
komparator bezppośredni (C)	<ul style="list-style-type: none"> insulina glargine insulina NPH placebo
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom HbA1c (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana) 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) ciśnienie tętnicze krwi, częstość rytmu serca jakość życia (satisfakcja z leczenia) utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii <p>ocena bezpieczeństwa</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

* liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych liraglutydu (Victoza®, LIR, ██████████

██████████) 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. Przy czym liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania liraglutydu w cukrzycy typu 2:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problem zdrowotnego

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) określenie "cukrzyca" (ang. *diabetes mellitus*) odnosi się do schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, charakteryzującego się przewlekłą hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i (lub) działania insuliny. Skutki cukrzycy obejmują przewlekłe uszkodzenie, dysfunkcję i niewydolność różnych narządów.^{9,10}

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, w skrócie NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych i jest związana z otyłością, brakiem aktywności fizycznej i złymi nawykami żywieniowymi. Jest to najczęstsza postać cukrzycy (90% chorych na świecie wg WHO).⁹ U chorych zaburzone jest zarówno działanie, jak i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. Chorzy są mało wrażliwi na działanie insuliny (insulinooporność). Zwykle w początkowej fazie choroby insulina jest wydzielana w większej ilości, ale niewystarczająco wobec zwiększonych insulinoopornością potrzeb organizmu. Po pewnym czasie jej wydzielanie spada wskutek zniszczenia nadmiernie obciążonych komórek β wyspepek Langerhansa.

2.1.1 Klasyfikacja

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10:¹¹

- E10 - Cukrzyca insulinozależna,
- E11 - Cukrzyca insulinoniezależna (cukrzyca typu 2),
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, ang. *American Diabetes Association*, ADA) ma 2 podstawowe założenia:¹²

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.

U większości 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.¹³

Wyróżnić można cztery typy cukrzycy:¹²

- cukrzyca typu 1, spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki przez proces immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczna), zazwyczaj prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny;
- cukrzyca typu 2, wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności;
- cukrzyca o znanej etiologii;
- cukrzyca ciążowa, tj. nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, rozpoznane w trakcie ciąży.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

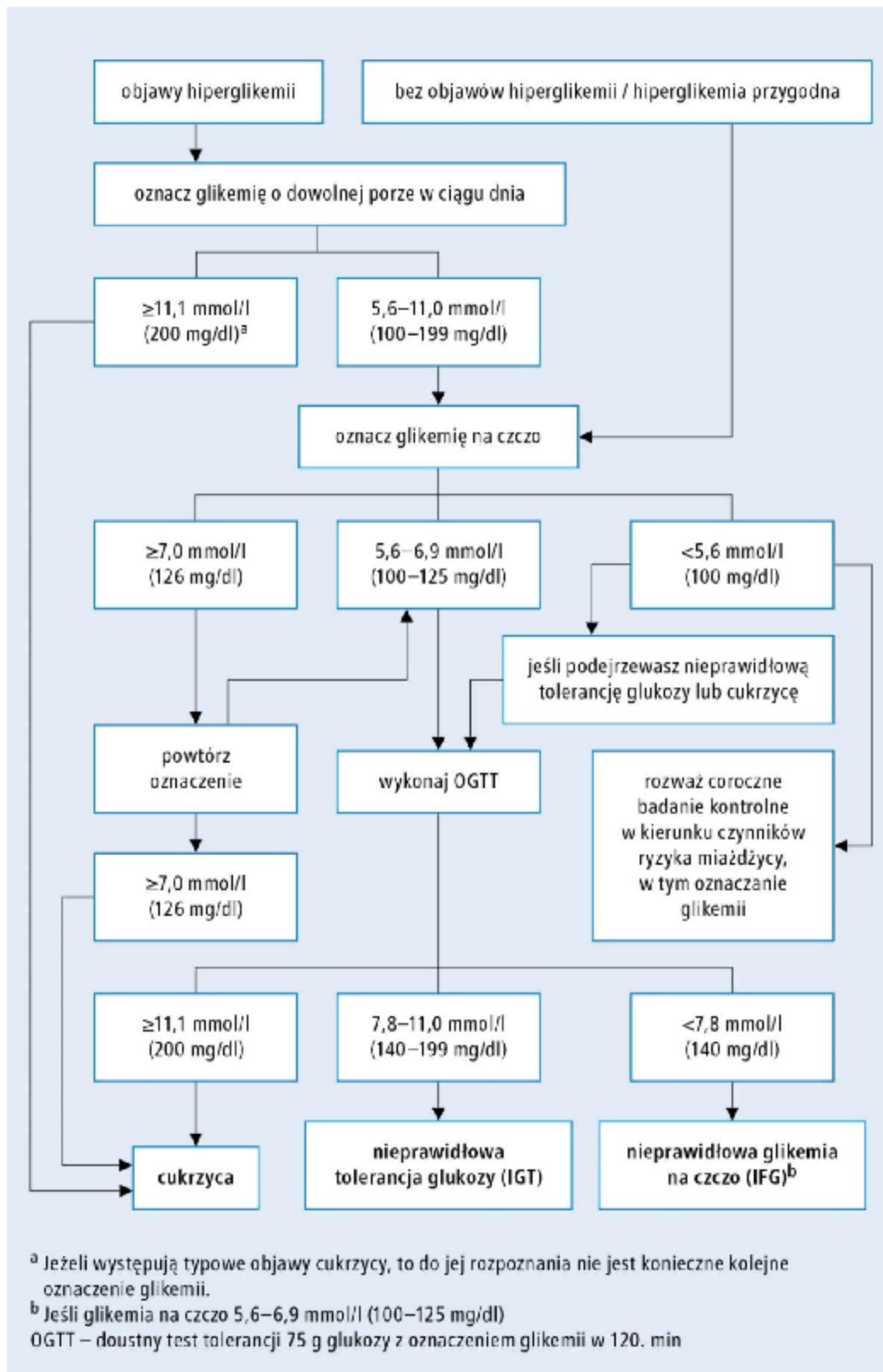
Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii istotnie różnią się w zależności od typu cukrzycy. Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem autoimmunologicznym. W wyniku nieprawidłowej reakcji immunologicznej dochodzi do nadmiernego pobudzania układu odpornościowego i w efekcie do zniszczenia komórek β wysp trzustkowych, co prowadzi do zaniku wydzielania endogennej insuliny. Wśród czynników wpływających na zachorowalność na cukrzycę typu 1, oprócz predyspozycji uwarunkowanej genetycznie, wymienia się między innymi przebyte zakażenia wirusowe (*Coxsackie*, CMV, świnka, różyczka i in.), dietę (wczesne karmienie w okresie niemowlęcym białkiem mleka krowiego), ekspozycję na toksyny β -komórkowe, stres. Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy. Patogeneza cukrzycy typu 2 pozostaje nadal w znacznej mierze niejasna. W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i insulinooporność.^{12,14,13}

2.1.3 Rozpoznawanie

Cukrzyca dość często przebiega bezobjawowo (do 20% przypadków w polskim badaniu Screen-Pol), jednak także wówczas prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów tych chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej poprzedzające cukrzycę. Należy zatem dążyć do wczesnego rozpoznania, czynnie poszukując cukrzycy i stanu przedcukrzycowego. Ze względu na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg rozpoznawanie powinno się ustalać za pomocą badań laboratoryjnych. Aktualne kryteria ustalono w dużym stopniu na podstawie ryzyka powikłań przewlekłych¹².

Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy.¹²



2.1.4 Obr az kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Do najbardziej charakterystycznych objawów cukrzycy należą:¹²

- poliuria (wielomocz),
- polidypsja (wzmózone pragnienie),
- osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii),
- chudnięcie (oraz uczucie ciągłego głodu; rzadziej).

Objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż typu 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa.¹² Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2 zebrano w poniższej tabeli.

W cukrzycy typu 2 hiperglikemia zwykle nie jest na tyle nasiloną, by wywołać pełen zestaw tych objawów. Mimo to u chorych mogą się już rozwijać powikłania cukrzycy. W 85% przypadków cukrzycy typu 2 występuje otyłość, najczęściej typu brzusznej.¹²

Cukrzyca typu 1 ujawnia się zazwyczaj gwałtownie. Rozpoznanie następuje na podstawie klasycznych objawów, wśród których wymienia się: zwiększone pragnienie, oddawanie dużej ilości moczu, spadek masy ciała, ogólne osłabienie oraz kwasica ketonowa. Po rozpoczęciu leczenia insuliną objawy z reguły ustępują i można zmniejszyć dawkę insuliny. Poprawa ta jest jednak zazwyczaj przejściowa. Po tym okresie może nastąpić pogorszenie, co w konsekwencji oznacza konieczność zwiększenia dawki insuliny.¹³

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 2.¹³

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.¹³

Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.¹⁵

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
wiek pacjenta w chwili wykrycia	<20 lat	>40 lat
dynamika powstawania objawów	szybka	powolna
grupy etniczne	częściej u rasy kaukaskiej	u większości ras
płeć	porównywalnie	częściej u kobiet
wielomocz	bardzo często	rzadko lub wcale
nadmierne pragnienia	bardzo często	rzadko, w małym nasileniu lub wcale
nadmierne łaknienie	często	dość często
ciężar ciała	nie dobór	otyłość
ketonuria, kwasica ketonowa	często	rzadko
hepatomegalia (stłuszczenie)	dość często	często
bakteryjne zmiany skórne	rzadko	dość często
grzybica skóry i/lub błon śluzowych	rzadko	dość często
stężenie insuliny w surowicy krwi	niskie, do wartości zerowych	prawidłowe, wysokie, niskie
rozpoznanie	hiperglikemia na czczo i po posiłku	test tolerancji glukozy
leczenie	insulinoterapia	doustne leki hipoglikemizujące
leczenie wyłącznie dieta	nie skuteczne	często skuteczne
remisja	przejściowa	długotrwała

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny cukrzycy typu 1 zależy od tempa utraty komórek β . Gwałtowne wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek β u dzieci i młodzieży jest przyczyną nagłego początku choroby (której pierwszymi dostrzeżonymi objawami bywają kwasica i śpiączka ketonowa), oraz chwiejnego przebiegu cukrzycy ze skłonnością do wahań glikemii od hiperglikemii do śpiączki hipoglikemicznej. Chwiejny przebieg cukrzycy przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań, które mogą się pojawić już od 5. roku

trwania choroby. W leczeniu dąży się do jak najlepszego wyrównania cukrzycy metodą intensywniej insulinoterapii.

Przebieg cukrzycy typu 1 rozpoznanej u osób dorosłych, pomimo występowania wszystkich typów objawów, nie jest tak dynamiczny, a objawy narastają wolno, czasem przez kilka miesięcy. Choroba nie rozpoczyna się z reguły śpiączką ketonową, choć wyraźnie pojawiają się objawy kwasicy ketonowej. Wolniejszy, kilkumiesięczny przebieg może jednak spowodować, że niekontrolowana hiperglikemia zainicjuje rozwój przewlekłych powikłań. Leczenie insuliną pozwala na dobrą kontrolę glikemii i z reguły na powstrzymanie postępu przewlekłych powikłań cukrzycy.

Postać LADA cechuje się długotrwałym „tłącym” przebiegiem, wynikającym prawdopodobnie z pewnej „równowagi” genetycznych czynników predysponujących i ochronnych w odniesieniu do procesu autoimmunologicznego. Do ujawnienia się pełnego obrazu klinicznego dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia, co może prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych zamiast bezwarunkowego wdrożenia insulinoterapii. Wieloletni przebieg pozornie łagodnej hiperglikemii, nawet z okresowym cofaniem się zaburzeń biochemicznych, może sprzyjać podstępniemu rozwojowi przewlekłych powikłań, tak więc w chwili wykrycia cukrzycy LADA często występuje już nefropatia lub retinopatia.¹²

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek β zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulino-wrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze jednak wyczerpywanie się rezerw komórek β jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymaga rozpoczęcia leczenia insuliną. Brytyjskie badanie UKPDS potwierdziło ten postępujący charakter choroby, wymagający modyfikacji leczenia od zmieniającej się sytuacji patofizjologicznej. Niewyrównanie metaboliczne zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.¹²

Powikłania^{13,16}

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 powikłań przewlekłych cukrzycy należy:

- mikroangiopatia (uszkodzenia drobnych naczyń i naczyń włosowatych) prowadząca do uszkodzeń: narządu wzroku (m.in. retinopatia cukrzycowa [u 74% chorych, którzy chorują od co najmniej 10 lat¹⁷], porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma, jaskra wtórna krwotoczna), nerek (nefropatia cukrzycowa prowadząca do niewydolności nerek zwykle po 20-30 latach trwania choroby¹⁸ - konieczność leczenia dializami lub przeszczepem nerki), włókien nerwowych (neuropatia cukrzycowa);¹²
- makroangiopatia (zmiany miażdżycowe naczyń o średniej i dużej średnicy) prowadząca do: choroby niedokrwiennej serca i zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i zespołu stopy cukrzycowej (mogącego prowadzić do amputacji);¹² makroangiopatia prowadzi do zwiększonej zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, które stanowią główną przyczynę zgonu u chorych na cukrzycę; ryzyko wystąpienia pierwszego zawału u chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 20% i jest takie samo, jak ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych bez cukrzycy; ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych na cukrzycę wzrasta do 45%.¹⁹

Do powikłań ostrych cukrzycy należą:¹²

- kwasica i śpiączka ketonowa - może wystąpić w przebiegu cukrzycy każdego typu; stanowi często pierwszy objaw cukrzycy typu 1; śmiertelność wynosi 5%;
- zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny - występuje głównie u chorych na cukrzycę typu 2, głównie u osób starszych; śmiertelność wynosi ok. 15%;
- kwasica i śpiączka mleczanowa - występuje rzadziej niż inne stany śpiączkowe, ale śmiertelność wynosi ok. 50%;
- hipoglikemia polekowa - grozi chorym leczonym insuliną lub doustnymi środkami zwiększającymi wydzielanie insuliny; występuje częściej u chorych z cukrzycą typu 1; w przypadku wystąpienia należy spożyć węglowodany (cukry) proste zawierające 10-20 g glukozy;²⁰ obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może wpływać na suboptymalne leczenie cukrzycy (np. przez zmniejszenie dawek leków), a przez to gorsze jej wyrównanie i w konsekwencji wzrost liczby powikłań.

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA_{1c}, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.²¹ Prawidłowa kontrola glikemii, w tym pokonanie barier psychologicznych w postaci akceptacji działań niepożądanych leczenia stanowi podstawowy cel leczenia cukrzycy.

Tab. 3. Powikłania cukrzycowe.¹²

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<ul style="list-style-type: none"> • kwasica i śpiączka ketonowa • zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny • kwasica mleczanowa • hipoglikemia polekowa 	<ul style="list-style-type: none"> powikłania oczne - retinopatia cukrzycowa i inne nefropatia cukrzycowa neuropatia cukrzycowa zespół stopy cukrzycowej powikłania makroangiopatyczne zmiany skórne zmiany stawowe zmiany kostne zaburzenia psychologiczne i psychiczne

Rokowanie

Cukrzyca prowadzi do skrócenia długości życia i kalectwa spowodowanego powikłaniami cukrzycy. Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe.¹² Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (szczególnie zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu).²² Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.²³

Pomimo iż cukrzyca stanowi ważny czynnik ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, stąd dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u chorych z cukrzycą. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.¹²

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.²⁴

W Polsce wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy (tj. stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej) kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy.²⁵

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca jest chorobą społeczną -chorobowość przekracza 1% i stale rośnie. Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (46-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznaną (nierozpoznana). ONZ uznaje cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.¹²

Chorobowość w cukrzycy typu 1 w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w. Wiek zachorowania: na ogół <30. rż.; 2 szczyty zapadalności - większy w 10.-12. rż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16.-19. rż.¹²

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na ~200. Wiek zachorowania: na ogół >30 rż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70. rż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce ~15 na 100 000 osób (> 75. rż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.¹²

Raport International Diabetes Federation (IDF 2015-2016)^{26, 28}

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez *International Diabetes Federation*, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2015 roku wynosiło 6,2% (8,8% na świecie, 7,3% w Europie). Około 2,23 mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę (847,5 tys. stanowiła cukrzyca nierozpoznana), a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2015 roku w ww. populacji 21 483.²⁶ Odsetek **cukrzycy typu 2** spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%, co daje średnio około 1,95 miliona osób w Polsce z tą chorobą.²⁷

Raport IDF za 2016 rok wskazuje, iż rozpowszechnienie cukrzycy sięga w Polsce 9,5%, z czego 9,8% dotyczy populacji mężczyzn a 9,3% występuje w populacji kobiet.²⁸ Co odpowiada 3 653 185 chorych ogółem, w przeliczeniu na 38 454 576 osób w Polsce, z czego 1 823 527 było chorych mężczyzn (w przeliczeniu na 18 607 417 mężczyzn

ogółem) i 1 845 786 było chorych kobiet (w przeliczeniu na 19 847 159 kobiet ogółem).²⁹

Dane NFZ 2010-2015^{30, 31}

Najbardziej wiarygodne dane w odniesieniu do liczby chorych z cukrzycą typu 2, tj. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, podano w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla insuliny glargine (Nr: AOTM-OT-4350-1/2013) oraz insuliny degludec (Nr: AOTM-OT-4350-9/2016).

Według najbardziej aktualnych publicznie dostępnych danych NFZ, w 2015 roku populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 1,6 mln chorych (Tab. 4).³¹

Tab. 4. Liczebność populacji wnoskowanej w danych NFZ i ekspertów klinicznych.³¹

Liczba pacjentów	Rok					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Rozpoznanie główne wg ICD - 10: E10 (cukrzyca typu 1)	411 875	393 833	363 088	342 164	327 891	313 173
Rozpoznanie główne wg ICD - 10: E11 (cukrzyca typu 2)	1 524 628	1 548 735	1 558 010	1 585 403	1 627 909	1 631 143
Rozpoznanie główne: cukrzyca (typu 1 i 2)	1 936 503	1 942 568	1 921 098	1 927 567	1 955 800	1 944 316
Liczba pacjentów stosujących produkty lecznicze zawierające insulinę	584 575	595 256	587 385	606 401	619 030	630 788
Dane eksperta na podstawie OT4350.13.2016						
Rozpoznanie cukrzyca	2 500 000					
Pacjenci wymagający insulinoterapii	Ok. 25% pacjentów z cukrzycą - 625 000					

Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy (Witek 2012)³²

W latach 2006–2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce. Został on sfinansowany z funduszy Ministerstwa Zdrowia. Celem projektu była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej.

W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Dane zawarte w kwestionariuszach zawierały pytania o: wiek, płeć, BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*), typ i czas trwania cukrzycy, rodzaj leczenia hipoglikemizującego, HbA_{1c} (hemoglobina glikowana, ang. *glycated hemoglobin*), profile glikemii, lipidogram, ciśnienie tętnicze, powikłania cukrzycy, choroby towarzyszące i ich leczenie oraz inne aspekty opieki. Kwestionariusze były analizowane w centralnym ośrodku.

Uzyskano dane 7606 pacjentów, wśród których było: 15,0% z typem 1 cukrzycy (T1DM), 80,9% z typem 2 cukrzycy (T2DM), 1,9% z innymi typami cukrzycy i 2,2% z cukrzycą ciążową. Grupa chorych z T1DM i T2DM charakteryzowała się odpowiednio: liczebnością 1 134 (52,4% kobiet) i 6 119 (55,5% kobiet), średnim wiekiem 40,9 i 63,8 lat, średnim czasem trwania cukrzycy 14,6 i 9,7 lat. Średni poziom HbA_{1c} wynosił dla T1DM i T2DM odpowiednio 7,69 i 7,25%. Parametry gospodarki lipidowej dla T1DM i T2DM wynosiły: cholesterol całkowity 4,84 i 5,06 mmol/l; LDL-cholesterol 2,73 i 2,90 mmol/l; HDL-cholesterol (lipoproteina o wysokiej gęstości, ang. *high density lipoprotein*) 1,58 i 1,30 mmol/l; triglicerydy 1,26 i 1,95 mmol/l; ciśnienie tętnicze 127,4/77,7 i 139,8/81,8 mmHg. Odsetek pacjentów spełniających kryteria wyrównania wynosił odpowiednio dla: HbA_{1c} ≤7,0% i ≤6,5%: T1DM 39,4 i 22,6%, T2DM 52,1 i 32,8%; cholesterol całkowity <4,5 mmol/l: T1DM 40,1%, T2DM 32,6%; triglicerydy <1,7 mmol/l: T1D 82,1%, T2D 53,2%; ciśnienie tętnicze <130/80 mmHg T1DM 31,9%, T2DM 12,9%. Częstość występowania mikronaczyniowych powikłań cukrzycy wynosiła odpowiednio dla chorych z T1DM i T2DM: retinopatia 38,4 i 23,4%; nefropatia 15,2 i 8,5%; neuropatia obwodowa 25,3 i 25,4%; neuropatia autonomiczna 9,6 i 5,4%.

Odnosząc wyniki rejestru do wnioskowanej populacji, leczenie skojarzone dwoma lekami doustnymi było stosowane w badanej grupie u 22,3% chorych z cukrzycą typu 2 (MET+SUL – 20,3%; SUL+akarboza – 1,4%. MET+akarboza – 0,6%).

Tab. 5. Charakterystyka chorych z cukrzycą (Witek 2012).

Parametr	Jednostka	Typ 1, N	Typ 1, wartość	Typ 2, N	Typ 2, wartość	Typ 1 i 2, N	Typ 1 i 2, wartość
wiek	lata	1 134	40,9±14,5	6 119	63,8±10,4	7 253	

Parametr	Jednostka	Typ 1, N	Typ 1, wartość	Typ 2, N	Typ 2, wartość	Typ 1 i 2, N	Typ 1 i 2, wartość
płeć (mężczyźni)	%	1 134	47,6	6 119	44,6	7 253	
czas trwania cukrzycy	lata		14,6±11,2		9,7± 7,6		
BMI	kg/m ²	1 072	25,00±3,92	5 838	31,28±5,27	6 910	30,31±5,57
BMI, mężczyźni	kg/m ²	511	25,50±3,67	2 599	30,48±4,79	3 110	29,66±4,98
BMI, kobiety	kg/m ²	561	24,54±4,09	3 239	31,92±5,55	3 800	30,83±5,96
obwód talii	cm	813	84,9±12,6	4 866	101,7±13,2	5 679	99,3±14,3
obwód talii, mężczyźni	cm	383	90,7±11,2	2 118	104,4±12,5	2 501	102,3±13,3
obwód talii, kobiety	cm	430	79,8±11,6	2 748	99,7±13,3	3 178	97,0±14,7
WHR		695	0,87±0,10	4 116	0,93±0,09	4 811	0,92±0,09
WHR, mężczyźni		327	0,93±0,08	1 809	0,97±0,08	2 136	0,97±0,08
WHR, kobiety		368	0,81±0,08	2 307	0,89±0,08	2 675	0,88±0,09
HbA _{1c}		868	7,69±1,64	4 043	7,25±1,42	4911	7,33±1,47
HbA _{1c} ≤ 7,0%	%		39,4		52,1		49,9
HbA _{1c} ≤ 6,5%	%		22,6		32,8		31,0
glikemia na czczo	mg/dl		134,0		124,6		126,1
glikemia przedposiłkowa	mg/dl		133,3		125,4		126,6
glikemia poposiłkowa	mg/dl		146,6		147,7		147,6
glikemia wartość średnia	mg/dl		140,0		138,8		138,9
cholesterol całkowity	mmol/l	559	4,84±0,99	3 198	5,06±1,16	3 757	5,03±1,14

Parametr	Jednostka	Typ 1, N	Typ 1, wartość	Typ 2, N	Typ 2, wartość	Typ 1 i 2, N	Typ 1 i 2, wartość
<4,5 mM	%		40,07		32,61		33,72
cholesterol HDL	mmol/l	441	1,58±0,48	2 467	1,30±0,51	2 909	1,35±0,51
>1,0 (1,3) mM	%		83,26		60,52		63,97
cholesterol LDL	mmol/l	410	2,73±0,82	2 263	2,90±0,99	2 673	2,87±0,96
<2,6 mM	%		44,88		40,65		41,30
trójglicerydy	mmol/l	503	1,26±0,87	2 922	1,95±1,61	3 425	1,85±1,55
<1,7 mM	%		82,11		53,15		57,40
ciśnienie skurczowe	mmHg	1 090	127,4±16,1	5 978	139,8±18,7	7 068	137,9±18,9
SBP<130 mmHg	%		54,50		24,09		28,78
ciśnienie rozkurczowe	mmHg	1 090	77,7±9,1	5 977	76,3±8,8	7 067	81,1±10,3
DBP<80 mmHg	%		42,11		27,67		29,90
ciśnienie krwi <130/80 mmHg	%	1 090	31,93	5 977	12,89	7 067	15,82
HR	min ⁻¹	1 033	77,0±8,2	5 735	76,2±8,9	6 768	76,3±8,8

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); HR - częstość akcji serca/częstotliwość rytmu serca (ang. *heart rate*); LDL - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); SBP - skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); WHR - stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. *waist to hip ratio*).

Raport „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”³³

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”.³³ w Polsce zapadalność rejestrowana¹ dla cukrzycy w 2014 roku wynosiła 143,70 tys. osób (wskaźnik zapadalności rejestrowanej²: 378,2 osób/100tys. ludności).

¹ W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana była obliczana dla roku 2014 na podstawie danych NFZ z lat 2009-2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku cukrzycy było to pojawienie się pacjenta z tym rozpoznaniem w AOS, SOR lub

Do oszacowania liczby chorych na cukrzycę w Polsce przyjęto za GUS, że szacunkowa liczba ludności Polski w końcu 2014 roku wynosiła 38 461,8 tys.

Dodatkowo mając na uwadze wskaźnik chorobowości rejestrowanej², który był na poziomie 3 769,1 osób/100 tys. ludności³³, szacuje się, że **na cukrzycę chorowało w 2014 roku w Polsce około 1 449,7 tys. osób.**

Lecznictwo zamknięte

W roku 2014 w Polsce odnotowano 87,5 tys. hospitalizacji z powodu cukrzycy. Województwa różnią się między sobą, jeżeli chodzi o liczbę hospitalizacji na 100 tys. ludności - najniższą wartość zaobserwowano w województwie pomorskim - (160,6); najwyższą zaś w województwie łódzkim (291,3). Hospitalizacje dorosłych z powodu cukrzycy odbywają się głównie na oddziale chorób wewnętrznych oraz diabetologicznym (łącznie ok.77%). Natomiast jeżeli chodzi o zakresy leczenia jest rozliczane głównie w ramach chorób wewnętrznych oraz diabetologia (ok. 84%). W przypadku dzieci dominującymi oddział/zakres jest diabetologii dziecięcej lub oddział/zakres endokrynologii dziecięcej - istnieją tutaj istotne różnice pomiędzy województwami. Pacjenci dorośli hospitalizowani są w trybie nagłym (67%), w przeciwieństwie do dzieci, które głównie hospitalizowane są w trybie planowym (ok. 66%). Przeciętna długość pobytu z powodu hospitalizacji cukrzycy wynosiła w Polsce 7,8 dnia w przypadku dorosłych, 4,6 dnia w przypadku dzieci. Przeciętny wiek hospitalizowanego pacjenta dorosłego to 62,7 lat, zaś zgodnie z wartościami współczynnika Charlson średni udział pacjentów z współczynnikiem wyższym niż 0 wynosi 40%. Z danych wynika, że cukrzyca jest chorobą, która towarzyszy wielu innym rozpoznaniom. W Polsce, najczęściej cukrzycę wykazano jako rozpoznanie współistniejące w hospitalizacjach z rozpoznaniem (wg klasyfikacji ICD-10) E66 - Otyłość (24% hospitalizacji), E78 - Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie (18% hospitalizacji).³³

szpitalu). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie był uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego) jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

² Wskaźnik zapadalności rejestrowanej - liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie publicznej służby zdrowia. W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana będzie obliczana dla roku 2014, na podstawie danych NFZ z lat 2009-2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku, gdy reguły zdefiniowane przez ekspertów dotyczą większej liczby wystąpień pacjenta w systemie niż jedna). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie będzie uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

³ Wskaźnik chorobowości rejestrowanej oszacowano na dzień 31.12.2014 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku i którzy nie zmarli do 31.12.2014

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna

Liczba porad w poradniach diabetologicznych dla dorosłych jak i w poradniach diabetologicznych dla dzieci na 100 tys. ludności w Polsce w 2014 r. była zróżnicowana wśród województw. W przypadku dorosłych najwyższą wartość tego wskaźnika występowała w województwie podlaskim (8,59 tys.), a najniższa w województwie lubuskim (4,06 tys.). W przypadku dzieci najwyższą wartość wskaźnika występowała w województwie świętokrzyskim (1,38 tys.), natomiast w województwie opolskim nie było żadnej poradni, która sprawozdałaby świadczenia do NFZ. W obu typach poradni dominowały świadczenia W11 - świadczenia specjalistyczne 1-typu. Równocześnie należy stwierdzić, że świadczenia były głównie udzielane pacjentom, którzy pojawili się 3 i więcej razy w roku - odsetek tego typu porad wyniósł w 73,46% dla dorosłych, 84,91% dla dzieci (wartości średnie dla Polski). Prawdopodobnie część z tych świadczeń mogłaby być udzielona w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. W celu oszacowania liczby takich porad zasadne byłoby w kolejnym kroku przeprowadzenie analizy polegającej na wyodrębnieniu pacjentów leczonych insuliną. Porównując liczbę porad sprawozdanych w ramach statystyki publicznej (formularz ZD-3 zawierający informację o łącznej liczbie porad w poradniach diabetologicznych i diabetologicznych dla dzieci) z danymi znajdującymi się w bazie NFZ należy stwierdzić, że w Polsce 5,8% świadczeń było finansowanych ze środków prywatnych (wartości te różnią się między województwami). Jednakże, ze względu na jakość danych w sprawozdaniach ZD-3, należy tę wartość traktować jako minimalną.³³

Koszty społeczne cukrzycy

Wraz ze wzrostem ilości zachorowań (i rozwojem powikłań u pacjentów już dotkniętych tym schorzeniem) rosną także koszty związane z leczeniem i rehabilitacją, co w sposób bezpośredni przekłada się na obciążenie budżetów państw. Realne koszty cukrzycy dla gospodarki są znacznie wyższe od danych prezentowanych przez oficjalne źródła. Fakt ten wynika z pośrednich kosztów choroby, do których zaliczamy między innymi utraconą produktywność, renty, a także koszty leczenia powikłań choroby. Według danych Światowej Federacji Cukrzycy wydatki związane z leczeniem cukrzycy na świecie stanowiły w 2012 roku aż 11 procent finansowania opieki zdrowotnej i wyniosły 471 mld dolarów. Prognozuje się, że do roku 2030 profilaktyka oraz leczenie cukrzycy i jej powikłań sięgnie około 600 mld dolarów. W Polsce w roku 2012 Narodowy Fundusz Zdrowia na leczenie cukrzycy wydał ponad 5,6 mld złotych.³⁴ Ponad połowę tej kwoty (2,9 mld zł) stanowił koszt leczenia powikłań cukrzycy. Dalsze jej składowe to stanowiące prawie jedną trzecią - koszty utraconej produktywności (1,6 mld zł), a także właściwe koszty leczenia cukrzycy, stanowiące 1,5 mld złotych. Dodatkowe obciążenie budżetu państwa stanowią koszty pośrednie, które nie są związane z samym leczeniem, ale na przykład z wydatkami przeznaczanymi na zwolnienia lekarskie i koszty utraconej produktywności.³⁵

Podsumowanie

Najnowszy raport Ministerstwa Zdrowia pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych” podkreśla, iż na cukrzycę chorowało w 2014 roku w Polsce około 1,45 miliona osób.

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna wskazuje, iż w 2015 roku w Polsce na cukrzycę typu 2 chorowało łącznie 1,95 miliona osób.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2010-2015 odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtował się na poziomie od 1,5 mln do 1,6 mln chorych. Z perspektywy płatnika wartości te mogą aktualnie stanowić najbardziej wiarygodne źródło informacji. Powyższe dane wskazują pacjentów leczonych na cukrzycę typu 2 w polskim systemie opieki zdrowotnej, zatem należy oczekiwać, że w tej grupie znajduje się wnioskowana populacja docelowa.

Mając na uwadze powyższe dane można założyć, iż liczba osób chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce będzie systematycznie rosła w kolejnych latach.

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku a czasem wszystkich niżej wymienionych metod równocześnie. Należą do nich:

- 1) edukacja terapeutyczna
- 2) leczenie dietetyczne
- 3) wysiłek fizyczny
- 4) leczenie farmakologiczne
 - a) doustnymi lekami hipoglikemizującymi
 - b) lekami działającymi na układ inkretynowy
 - c) insuliną
- 5) zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej
- 6) leczenie powikłań cukrzycy¹²

Postępowanie nefarmakologiczne ma takie samo znaczenie jak farmakoterapia. Polega na wdrożeniu prozdrowotnego stylu życia, jest niezbędne w każdym typie cukrzycy i musi towarzyszyć leczeniu farmakologicznemu.¹²

Zgodnie z wytycznymi **Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r.**, celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. U osób starszych, w sytuacji współistnienia schorzeń towarzyszących i o ile prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, kryteria wyrównania należy złagodzić do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. Przy określaniu celu i dokonywaniu wyboru strategii terapeutycznej należy uwzględnić następujące elementy: ⁴²

- postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (w tym również osób z jego otoczenia),
- stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualne konsekwencje,
- czas trwania cukrzycy,
- oczekiwaną długość życia,
- występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy oraz istotnych chorób towarzyszących,
- stopień edukacji pacjenta,
- relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

W niektórych sytuacjach (np. u osób starszych, przy obecności zaawansowanych powikłań) wyznaczone cele leczenia należy osiągać stopniowo, w ciągu kilku (od 2 do 6) miesięcy.⁴²

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku, a w niektórych przypadkach wszystkich, z wymienionych poniżej metod równocześnie. Należą do nich:

- edukacja terapeutyczna - jej celem jest dążenie do wdrożenia u chorego zachowań, które zapewniłyby współpracę w leczeniu zespołowym,
- leczenie dietetyczne - obok zasad stosowania i składu współczesnej diety „cukrzycowej” tożsamej z regułami zdrowego żywienia, chorzy na cukrzycę powinni dodatkowo kontrolować ilość spożywanych węglowodanów we wszystkich posiłkach i unikać spożywania węglowodanów prostych,
- wysiłek fizyczny,
- leczenie farmakologiczne:
 - doustne leki hipoglikemizujące,
 - leki działające na układ inkretynowy,
 - insulina,
- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej,
- leczenie powikłań cukrzycy.

Postępowanie nefarmakologiczne ma takie samo znaczenie jak farmakoterapia i polega na wdrożeniu prozdrowotnego stylu życia. Jest niezbędne w każdym typie cukrzycy i musi towarzyszyć leczeniu farmakologicznemu.¹²

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy agoniści receptora **GLP-1 (do których należy liraglutyd)** umiejscowieni są w drugim z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 w ramach terapii doustnej skojarzonej (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią.⁴²

Szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiono w rozdz. 2.1.7.2. Zalecenia i wytyczne innych towarzystw diabetologicznych w odniesieniu do leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 zestawiono w kolejnych rozdziałach. W rozdz. 2.1.7.9 znajduje się podsumowanie

przedstawionych wytycznych w odniesieniu do umiejscowienia w nich liraglutynu, a w rozdz. 4.4 zebrano rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania liraglutynu w cukrzycy.

2.2.5.1 Leczenie farmakologiczne - doustne

Doustne leki przeciwcukrzycowe, odgrywające - obok metod nefarmakologicznych - podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2, dzieli się na 2 grupy o odmiennym wpływie na gospodarkę węglowodanową:

- 1) **leki hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika:** pobudzają komórki β wysp trzustkowych do zwiększonego wydzielania insuliny poprzez wiązanie się z receptorem SUR1; różnią się siłą i czasem działania; (gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd).
- 2) **leki antyhiperglikemiczne**
 - a) pochodna biguanidu (**metformina**) - hamuje wątrobową produkcję glukozy, nasila beztlenową przemianę glukozy, zwiększa wrażliwość na insulinę, powoduje zmniejszanie masy ciała, poprawę profilu lipidowego i obniżenie ciśnienia tętniczego.
 - b) inhibitor α -glukozydazy (**akarboza**) - ma $\sim 100\ 000$ razy większe powinowactwo do α -glukozydazy (enzymu rąbka szczoteczki kosmków jelitowych) niż oligosacharydy, powodując przejściowe prawie całkowite zablokowanie jej działania, co spowalnia końcowy enzymatyczny etap trawienia polisacharydów, oligosacharydów i niektórych disacharydów (maltozy, sacharozy).
 - c) inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (**DPP-4**), zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn). Omówiono w rozdz. 2.2.5.2.
 - d) inhibitory kontrtransportera sodowo-glukozowego 2 (**SGLT-2**), odpowiedzialnego za reabsorpcję $\sim 90\%$ glukozy z moczu, tzw. flozyny lub gliflozyny - ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy w cewce bliższej nefronu i w ten sposób zwiększają wydalanie jej nadmiaru z moczem, sprzyjają redukcji masy ciała i obniżają ciśnienie tętnicze.
 - e) agonista receptora jądrowego PPAR- γ , należący do pochodnych tiazolidynodionu (**pioglitazon**) - zmniejsza insulinooporność w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby, i w konsekwencji zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi.¹²

Doustne leki przeciwcukrzycowe stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne z różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną.

Obecnie nadal pierwszym zalecanym lekiem doustnym, którego stosowanie rozpoczyna się w momencie rozpoznania choroby, jest **metformina**.

Dopuszczalne jest także, zwłaszcza przy nietolerancji metforminy, rozpoczęcie terapii **pochodną sulfonylomocznika, gliptyną, flozyną lub pioglizatonem**.

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków.

2.2.5.2 Leczenie farmakologiczne - inkretynowe

Do leków działających na układ inkretynowy (leków inkretynowych) zaliczamy następujące grupy:

1) **agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1)** - liraglutyd, eksenatyd, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (długodziałający), liksysenatyd, albiglutyd i dulaglutyd; aktywują receptor GLP-1 co zwiększa zależne od glukozy wydzielanie insuliny, hamują wydzielanie glukagonu, opóźniają opróżnianie żołądka, zmniejszają łaknienie i sprzyjają redukcji masy ciała; wymagają podawania podskórnego.

2) **inhibitory DPP-4** (zwane gliptynami) - linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna; silne wybiórcze inhibitory DPP-4, hamują inaktywację endogennych inkretyn (GLP-1 i GIP), zwiększają wrażliwość komórek β na glukozę i zależne od glukozy wydzielanie insuliny; stosowane doustnie.¹²

2.2.5.3 Leczenie farmakologiczne - skojarzone

Gdy leczenie cukrzycy typu 2 za pomocą zmiany stylu życia i jednego leku doustnego staje się nieskuteczne, zaleca się stosowanie 2 lub niekiedy 3 leków doustnych lub leków doustnych w połączeniu z analogiem GLP-1 lub z insuliną. Podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania - stosowanie leków z tej samej grupy terapeutycznej lub o tym samym działaniu jest błędem (m.in. przeciwwskazane jest łączenie analogów GLP-1 z inhibitorami DPP-4).

Jeśli glikemia nie jest dobrze wyrównana pomimo stosowania 2 leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika albo leku inkretynowego, albo inhibitora SGLT-2, albo pioglitazonu), można dołączyć trzeci lek z innej grupy.

Insulinoterapię rozpoczyna się wówczas, gdy leczenie skojarzone samymi lekami doustnymi lub lekami doustnymi i analogiem GLP-1 jest nieskuteczne; można ją rozważyć nawet wówczas, gdy stosowanie samej metforminy jest niewystarczające. Korzystane w leczeniu cukrzycy typu 2 jest skojarzenie leków doustnych z insuliną. Leczenie to stanowi pomost między leczeniem doustnym a insulinoterapią, umożliwiając choremu zapoznanie się z zasadami stosowania insuliny i odbycie odpowiedniego szkolenia. Jedynie w leczeniu skojarzonym można wstrzykiwać insulinę 1 x dz. Lekiem

zalecanym do stosowania z insuliną w leczeniu cukrzycy typu 2, który stosuje się również w intensywnej insulinoterapii, jest metformina, w szczególności u osób z nadwagą lub otyłością. Można również stosować akarbozę. W sytuacji bardzo dużej hiperglikemii u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, można rozpoczynać leczenie insuliną, a po wyrównaniu glikemii i stanu metabolicznego chorego przejść na leczenie doustne.

Insulinoterapię rozpoczyna się początkowo w 1 wstrzyknięciu jako leczenie skojarzone z metforminą (insulinoterapia prosta – rodz. 2.2.5.3); następnie, jeśli nie osiąga się określonych dla danego pacjenta celów leczenia – stosuje się insulinę w ≥ 2 dawkach dziennie (insulinoterapia złożona – rodz. 2.2.5.3) w skojarzeniu z metforminą, jeśli nie jest ona przeciwwskazana. Zgodnie z zaleceniami ADA/EASD (2015) możliwe jest kojarzenie insuliny podstawowej z agonistą receptora GLP-1.¹²

2.2.5.3 Leczenie farmakologiczne – insulinoterapia

Wskazania do insulinoterapii

- 1) cukrzyca typu 1
 - a) u dzieci i młodzieży
 - b) u dorosłych
 - c) cukrzyca LADA od chwili rozpoznania
- 2) cukrzyca typu 2
 - a) wtórna nieskuteczność leków doustnych (HbA1c > 7% pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej)
 - b) przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie)
 - c) leczenie czasowe (m.in. świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią (> 16,7 mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi.¹²

Rodzaje insuliny

Insuliny ludzkie i ich analogi są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia oraz pory posiłków u poszczególnych chorych.

Najszybciej i najkrócej działają szybko działające **analogi insuliny ludzkiej**. Szybko działające analogi insuliny wstrzykuje się najczęściej przed rozpoczęciem spożywania posiłku, natomiast krótko działające insuliny ludzkie – do 30 min wcześniej. Analogi długodziałające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, gdyż ich stężenie we krwi jest równomierne, co znacznie ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii (Tab. 6)

Mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe) są często stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2, zwłaszcza u osób starszych i mniej sprawnych u których spełnienie kryteriów wyrównania nie jest bezwzględnie konieczne. Wyróżnia się:

- 1) mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu (co powoduje wydłużenie czasu jego działania)
- 2) mieszaniny krótko działających insulin ludzkich z ludzką insuliną izofanową (NPH, *neutral protamin Hagedorn*) o pośrednim czasie działania (Tab. 7).

Tab. 6. Insuliny ludzkie i ich analogi.¹²

Rodzaje insulin i preparaty		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
	detemir	1,5-2 h	3(4) -14 h	≤24 h
analogi insuliny długo działające	glargina	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h
	degludec		bezszczytowa	>48 h

Tab. 7. Insuliny ludzkie i ich analogi.¹²

Rodzaje insulin wchodzących w skład mieszanki	Zawartość insuliny szybko lub krótko działającej
insulina aspart z zawiesiną protaminową	30%, 50%
insuliny aspart (analog insuliny)	
insulina lispro z zawiesiną protaminową	25%, 50%
insuliny lispro (analog insuliny)	
insulina dwufazowa, ludzka	10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%

Modele i sposoby insulinoterapii

Insulinoterapia prosta - skojarzone leczenie lekami doustnymi (najczęściej metforminą) i insuliną podstawową, tzw. bazalną (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem) podawaną 1xdz., które stosuje się zwykle tylko przejściowo.

Insulinoterapia złożona

Stosowanie mieszanek insulinowych pozostaje podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2. Intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby jest zasadniczym sposobem leczenia cukrzycy typu 1. Jeżeli stosuje się insuliny krótko działające, wystarcza 1 wstrzyknięcie insuliny NPH wieczorem, natomiast stosowanie w porze posiłków szybko działających analogów wiąże się często z koniecznością 2 wstrzyknięć insuliny NPH lub stosowania długo działającego analogu.

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy

Wyszukiwanie przeprowadzono w 05.04.2017 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE 2015 oraz aktualizacja 2016
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2017)
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF 2012)
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2015)
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA 2016)
- Amerykańskie Kolegium Lekarzy (ACP 2012)
- Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2013)
- Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (CDA 2013 oraz aktualizacja 2016)

2.1.7.1 Wytyczne NICE 2016

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku oraz aktualizacja 2016.^{36,37} Zastępują one wytyczne NICE CG87, CG66, TA 248 (eksenatyd) i TA 203 (liraglutyd).^{38,39,40,41}

Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 wg NICE 2016:

- w przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia (HbA1c 6,5%) leczenie metforminą:
 - jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznikiem;
- pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznika, SGLT-2 (tylko u konkretnych chorych);
 - jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana a stosowane leczenie początkowe nie przynosi efektu, należy rozważyć terapię podwójną za pomocą: inhibitora DPP-4 i pioglitaznu (przeciwwskazany u konkretnych chorych), inhibitora DPP-4 i sulfonilomocznika lub pioglitazonu (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznika;
- druga intensyfikacja (tj. terapia potrójna) - w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA1c 7,5%) rozważyć:
 - terapię potrójną: metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilomocznik albo metformina, pioglitazon (przeciwwskazany u konkretnych chorych) i sulfonilomocznik, albo metformina, SGLT-2 (tylko u konkretnych

- chorych) i pioglitazon (przeciwwskazany u konkretnych chorych) lub sulfonilomocznika;
- terapię insuliną;
 - jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana rozważyć terapię insuliną;
- jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna, nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonilomocznikiem i **GLP-1** u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² i określonymi problemami medycznymi i psychologicznymi związanymi z otyłością oraz chorych z BMI < 35 kg/m², dla których insulinoterapia powodowałaby znaczące implikacje w pracy zawodowej lub utrata masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością;
 - kontynuacja terapii **agonistami GLP-1** jedynie, jeżeli chory z cukrzycą typu 2 wykazują korzystną odpowiedź metaboliczną (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] HbA1c i zmniejszenie masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy);
 - u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 należy stosować leki z grupy **agonistów receptora GLP-1** jedynie w skojarzeniu z insuliną (opieka specjalistyczna, ciągłe wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu);
 - leczenie skojarzone z SGLT-2 może być właściwe tylko dla części chorych z cukrzycą typu 2;
 - insulinoterapia:
 - w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub brakiem tolerancji);
 - insulinoterapię można rozpocząć od:
 - insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby,
 - insuliny NPH i insuliny krótko działającej (przy HbA1c $\geq 9,0\%$) podawanych oddzielnie lub jako wstępnie zmieszane preparaty (dwufazowe) insuliny ludzkiej,
 - alternatywnie z wykorzystaniem długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli:
 - chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny – wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę
 - tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii,

- chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru,
- zalecane jest rozważenie stosowania wstępnie zmieszanych preparatów zawierających krótko działające analogi insuliny raczej niż wstępnie zmieszanych preparatów zawierających preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej, jeżeli:
 - chory preferuje zastrzyki bezpośrednio przed posiłkiem,
 - hipoglikemia jest problemem,
 - poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach,
 - zalecane jest rozważenie zmiany insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób:
 - które nie osiągnęły docelowej wartości HbA_{1c} ze względu na znaczącą hipoglikemię,
 - które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA_{1c},
 - które nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długo działającymi analogami insuliny,
 - które wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długo działającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków.

2.1.7.2 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017)⁴²

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę PTD z 2017 r. obejmują zarówno terapię behawioralną (zalecenia dietetyczne, wysiłek fizyczny, zwalczanie palenia tytoniu), postępowanie psychologiczne, edukację chorego oraz terapię farmakologiczną. Leczenie cukrzycy typu 2 jest wieloczynnikowe - obejmuje obniżenie hiperglikemii, leczenie nadciśnienia, dyslipidemii, zmianę stylu życia, leczenie przeciwplatekcyjne itd.

Wytyczne PTD kładą nacisk na konieczność uwzględnienia w farmakoterapii cukrzycy dwóch mechanizmów patogenetycznych choroby tj. insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny. Leczenie powinno być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia (intensyfikacja leczenia).

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów (Ryc. 1).

Etap I - monoterapia:

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą;
- 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 lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4, lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-g nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;
- skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.

Etap II - terapia doustna skojarzona:

- opcja 2a zakłada dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub **agonisty receptora GLP-1**), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR- γ ;
- opcja 2b (terapia trójlekowa) zakłada stosowanie 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**, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- γ .

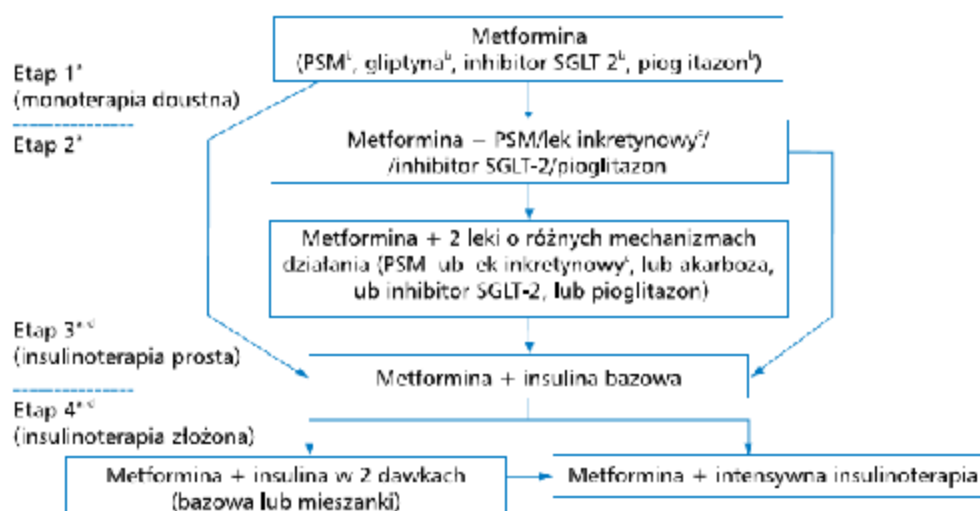
Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

Etap III: obejmuje insulinoterapię prostą (głównie insulina bazowa - insulina NPH, analog długodziałający) i zakłada możliwość kontynuowania metforminy, szczególnie w przypadku chorych z nadwagą.

Etap IV: insulinoterapia złożona z możliwością kontynuacji metforminy, szczególnie w przypadku chorych z nadwagą.

W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR- γ .

Ryc. 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.



PSM — pochodna sulfonilomocznika

^ana każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

^bw przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

^cagonista receptora GLP-1 lub gliptyna

^distnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych — oprócz metforminy — leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją

2.1.7.3 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2012 i 2013) 43,44

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2012 r.

Kontrola glikozy

Opieka zalecana (tj. oparta na dowodach naukowych, kosztowo-efektywna i związana z istotnymi wydatkami):

1) Rozpocząć przyjmowanie doustnych leków obniżających stężenie glukozy w przypadku, gdy modyfikacja stylu życia bez dodatkowego leczenia nie skutkowałą utrzymaniem kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie.

2) **Terapia I rzutu:** lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina, chyba że chory ma niewydolność nerek lub inne przeciwwskazania. Do opcji alternatywnych należy sulfonilomocznik (lub glinid), stosowany w celu uzyskania szybkiej odpowiedzi w przypadku wysokich stężeń glukozy, lub inhibitory α -glukozydazy u niektórych chorych; substancje te mogą być stosowane na początku leczenia u chorych, u których nie można zastosować metforminy. W niektórych przypadkach leczenie można rozpocząć od terapii dwulekowej, jeżeli uważa się za mało prawdopodobne, aby monoterapia wystarczyła do osiągnięcia celów terapeutycznych w odniesieniu do obniżenia stężenia glukozy.

3) **Terapia II rzutu:** w przypadku braku osiągnięcia kontroli glukozy (celów terapeutycznych) dołączyć sulfonilomocznik; do alternatywnych opcji zaliczane są: dołączenie metforminy, jeżeli nie była zastosowana w I rzucie, inhibitora α -glukozydazy, inhibitora dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4) lub tiazolidynodionów (TZD). Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika.

4) **Terapia III rzutu:** w przypadku braku osiągania kontroli glukozy, rozpocząć podawanie insuliny lub dołączyć trzeci lek doustny. W przypadku rozpoczęcia insulinoterapii zastosować insulinę bazalną lub insulinę premix. W przypadku dodania 3-go leku doustnego należy rozważyć: inhibitor α -glukozydazy, inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4 lub tiazolidynodiony. Alternatywną opcję stanowi dołączenie agonisty receptora dla **GLP-1** (ang. *a glucagon-like peptide-1 receptor agonist*, GLP-1 RA).

5) **Terapia IV rzutu:** rozpocząć insulinoterapię, jeżeli doustne leki obniżające stężenie glukozy we krwi (i/lub GLP-1 RA) i modyfikacja stylu życia nie są w stanie utrzymać docelowej wartości stężenia glukozy.

6) **Insulinoterapia:** nie należy nadmiernie opóźniać rozpoczęcia leczenia insuliną. Po rozpoczęciu insulinoterapii utrzymać modyfikację stylu życia, wspierać pracę i czynności wykonywane codziennie u chorych.

Początkowe dawki insuliny są niskie, dawki docelowe w okresie późniejszym wynoszą 30-100 j/d. Kontynuować leczenie metforminą. Można również kontynuować leczenie innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Rozpocząć insulinoterapię przy zastosowaniu:

- insuliny bazalnej 1xd, takiej jak: insulina NPH (ang. *neutral protamine Hagedorn*), insulina glargine lub insulina detemir;
- insulina premix 1 lub 2 razy dziennie (insulina dwufazowa).

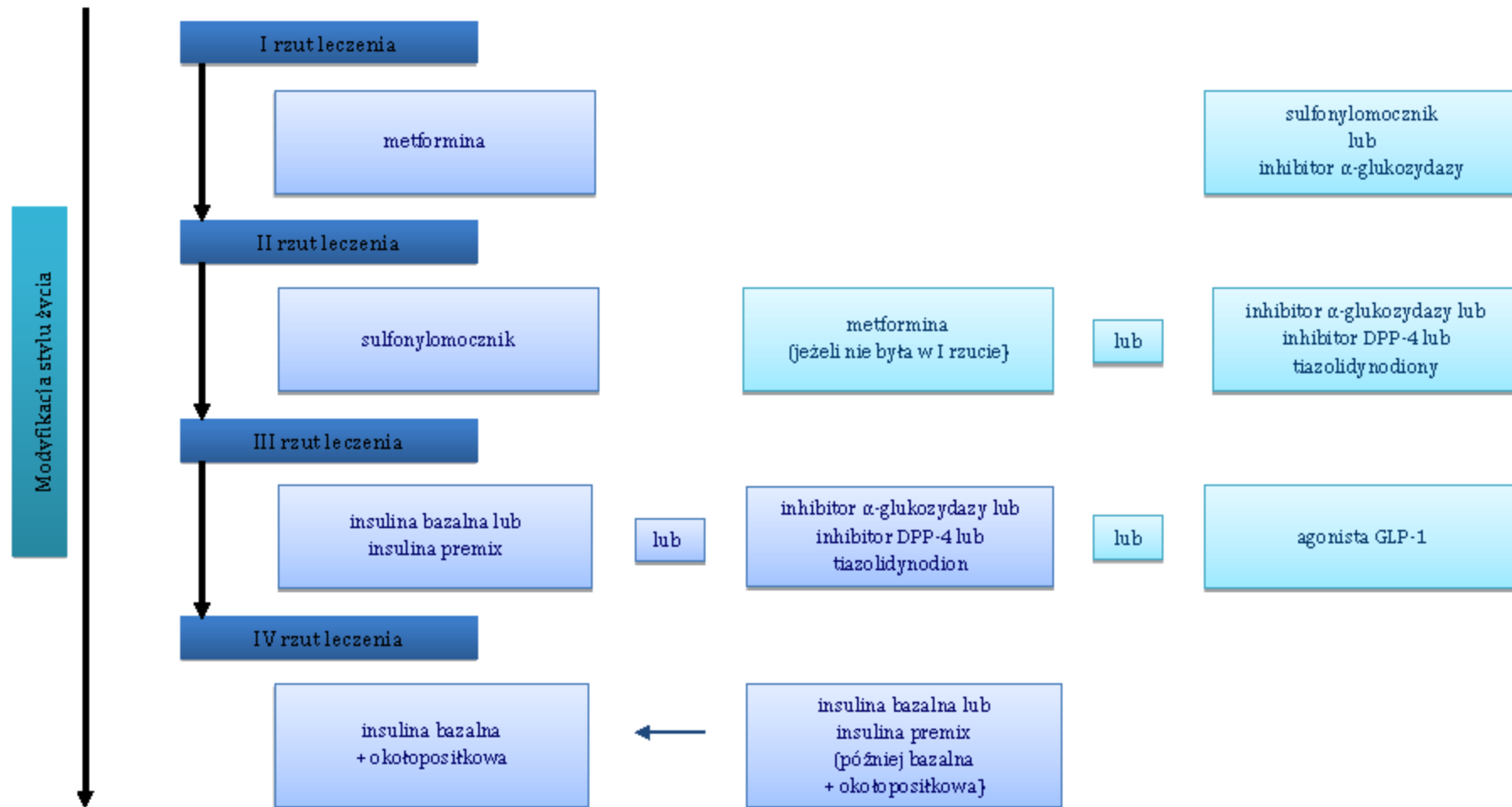
Celem leczenia jest uzyskanie stężenia glukozy przed posiłkiem <6.5 mmol/l (<115 mg/dl).

Opieka ograniczona (opieka minimalna, którą każdy chory na cukrzycę powinien otrzymać) związana jest z mniej kosztowymi terapiami.

Opieka kompleksowa (zawiera najbardziej aktualne i kompletne leczenie) w przypadku terapii II rzutu jako dodatkową opcję podaje pompy insulinowe.

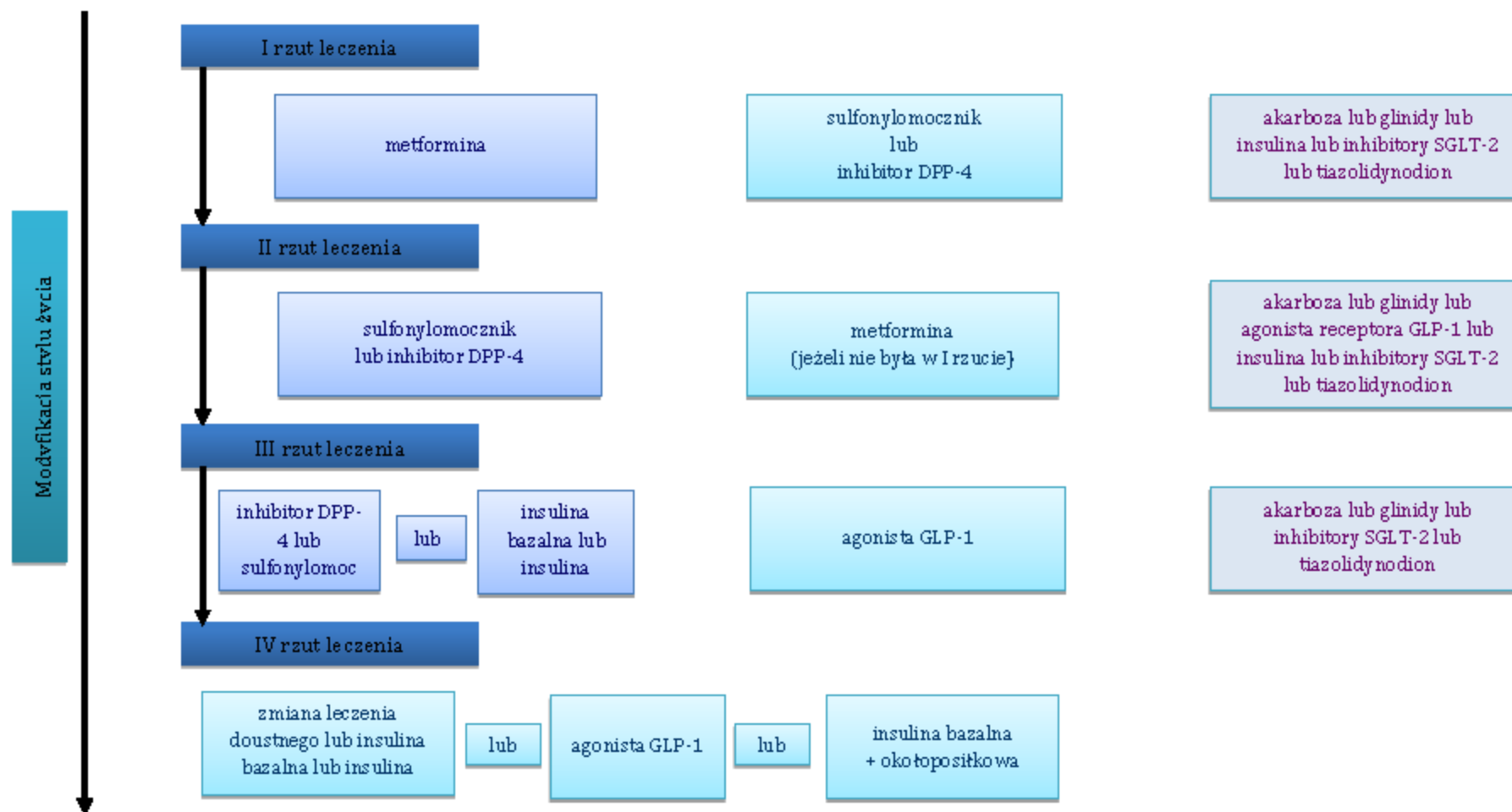
Algorytm leczenia zgodnie z rekomendacjami IDF z 2012 r. przedstawiono na Ryc. 2, a postępowanie u osób starszych, zgodnie z rekomendacjami IDF z 2013 r. – na Ryc. 3.

Ryc. 2. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (IDF 2012).⁴⁵



Przejdźcie do kolejnych rzutów leczenia w przypadku braku osiągnięcia docelowej wartości (tj. ogólnie HbA_{1c} <7,0%); podejście podstawowe; podejście alternatywne.

Ryc. 3. Algorytm leczenia osób starszych z cukrzycą typu 2 (IDF 2013).



Przejdźcie do kolejnych rzutów w leczeniu w przypadku braku osiągnięcia docelowej wartości; podejście podstawowe; podejście alternatywne; inne opcje (w porządku alfabetycznym).

2.1.7.4 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2015) ^{46,47}

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD) w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 obejmują czteroetapowy algorytm postępowania (Ryc. 4).

Od początku leczenia element terapii stanowi modyfikacja stylu życia (zdrowe odżywianie, kontrola wagi i wzrost aktywności fizycznej).

Etap I (monoterapia, etap początkowy): leczenie metforminą od momentu diagnozy (lub wkrótce po diagnozie), chyba że istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do etapu II. **Etap II**: należy rozważyć 1 z 6 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: sulfonilomocznik, TZD, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, **agonistę receptora GLP-1** lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do **etapu III**, tj. terapii trójlekowej (kolejność na rycinie nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego) zgodnie z kombinacjami pokazanymi na poniższej rycinie. Jeżeli po ok. 3 miesiącach terapii trójlekowej nie osiągnięto docelowej wartości HbA_{1c}, zalecane jest u chorych leczonych: 1) terapią doustną przejście na wstrzyknięcia, 2) **GLP-1** dodanie insuliny bazowej, 3) optymalnie dawkowaną insuliną bazową dodanie **GLP-1** lub insuliny okołoposiłkowej; u chorych opornych rozważenie dodania TZD lub SGLT-2 (**etap IV**).

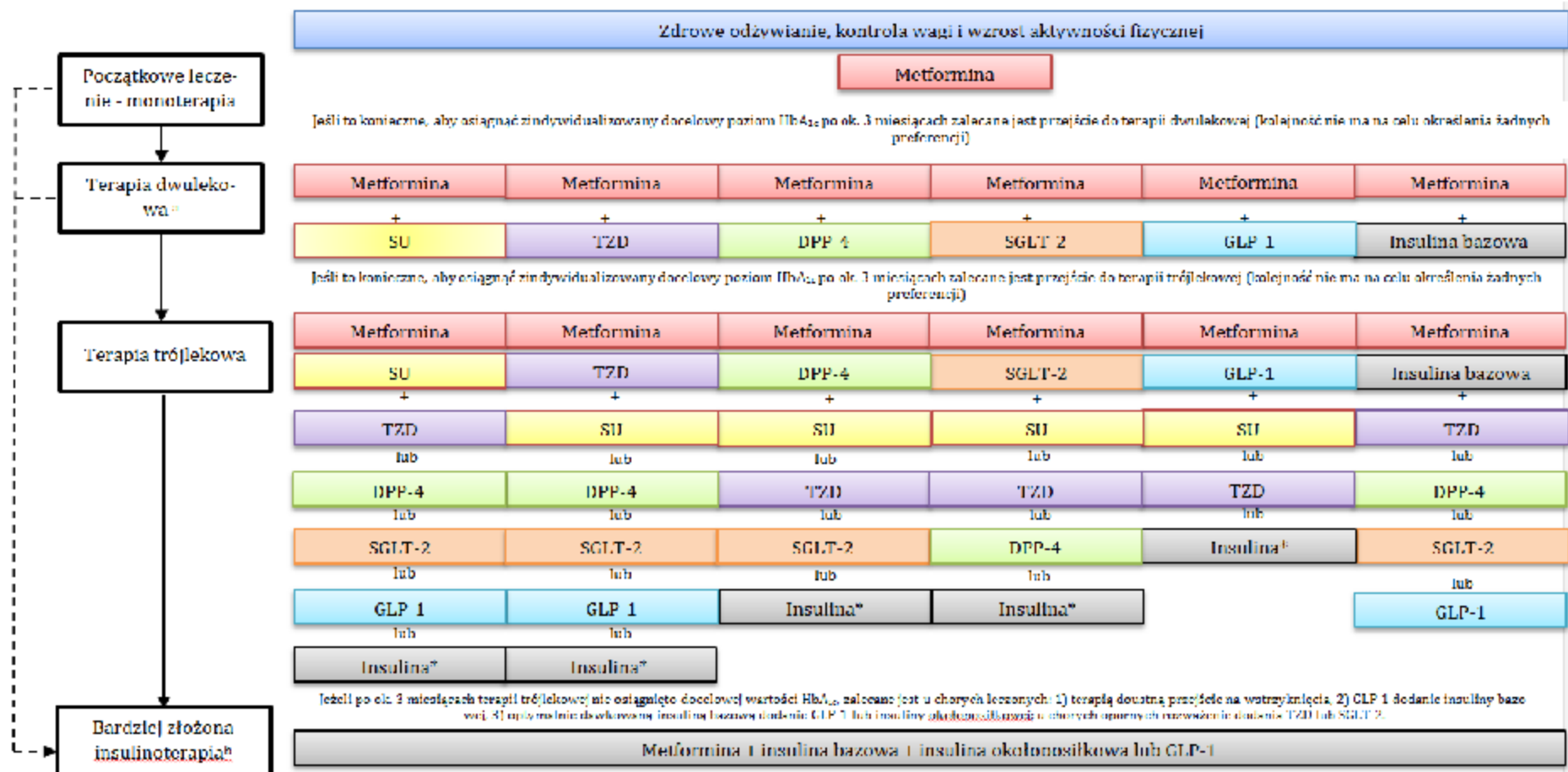
Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny (meglitinidy, inaczej glinidy) stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika (tj. u chorych spożywających posiłki nieregularnie lub z późną poposiłkową hipoglikemią w trakcie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika). Inne niewymienione opcje terapeutyczne (inhibitory α -glukozydazy, kolesewelam, bromokryptyna, pramlintyd) mogą być stosowane u wybranych chorych, ale charakteryzują się niską skutecznością i/lub ograniczającymi stosowanie działaniami niepożądanymi.

U chorych nietolerujących MET lub z przeciwwskazaniami do stosowania MET należy wybrać lek stosowany od I rzutu spośród innych klas (wymienionych w etapie II) i postępować następnie analogicznie jak w przypadku MET. W takiej sytuacji, dla której ogólnie brakuje opublikowanych dowodów naukowych, uzasadnione jest rozważenie terapii trójlekowej bez zastosowania MET. Terapia dwulekowa, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA_{1c} np. $\geq 9\%$.

Zalecane jest rozważenie możliwości rozpoczęcia terapii od etapu IV u osób ze stężeniem glukozy ≥ 300 - 350 mg/dl ($\geq 16,7$ - $19,4$ mmol/l) i/lub HbA_{1c} $\geq 10,0$ - $12,0\%$,

szczególnie przy obecności cech katabolicznych (w tym przypadku preferowana jest jako terapia początkowa insulina bazowa + okołoposiłkowa. Schemat terapeutyczny powinien zawierać insulinę bazalną (np. NPH, glargine, detemir, degludec) przed przejściem do bardziej złożonej insulinoterapii.

Ryc. 4. Terapia przeciwhiperglikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2015.



* z wyjątkiem insuliny bazowej (NPH, glargin, detemir, degludec); DPP-4 - inhibitory dipeptydylowej peptydazy-4; GLP-1 - agonisty receptora glikagonylno-glucagonowego peptydu 1; SU - pochodne sulfonylomocznika; TZD - glazolidynolony; a - zalecane jest rozważenie możliwości rozpoczęcia terapii od tego etapu u osób z bardzo wysokim poziomem HbA_{1c} (np. >9,0%); b - zalecane jest rozważenie możliwości rozpoczęcia terapii od tego etapu u osób ze stężeniem glukozy >300-350 mg/dl [2,16,7-19,4 mmol/l] i/lub HbA_{1c} >10,0-12,0% szczególnie przy obecności cech katabolicznych (w tym przypadku preferowana jest jako terapia początkowa insulina bazowa - okalonsilnikowa).

2.1.7.5 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2016) ^{4B}

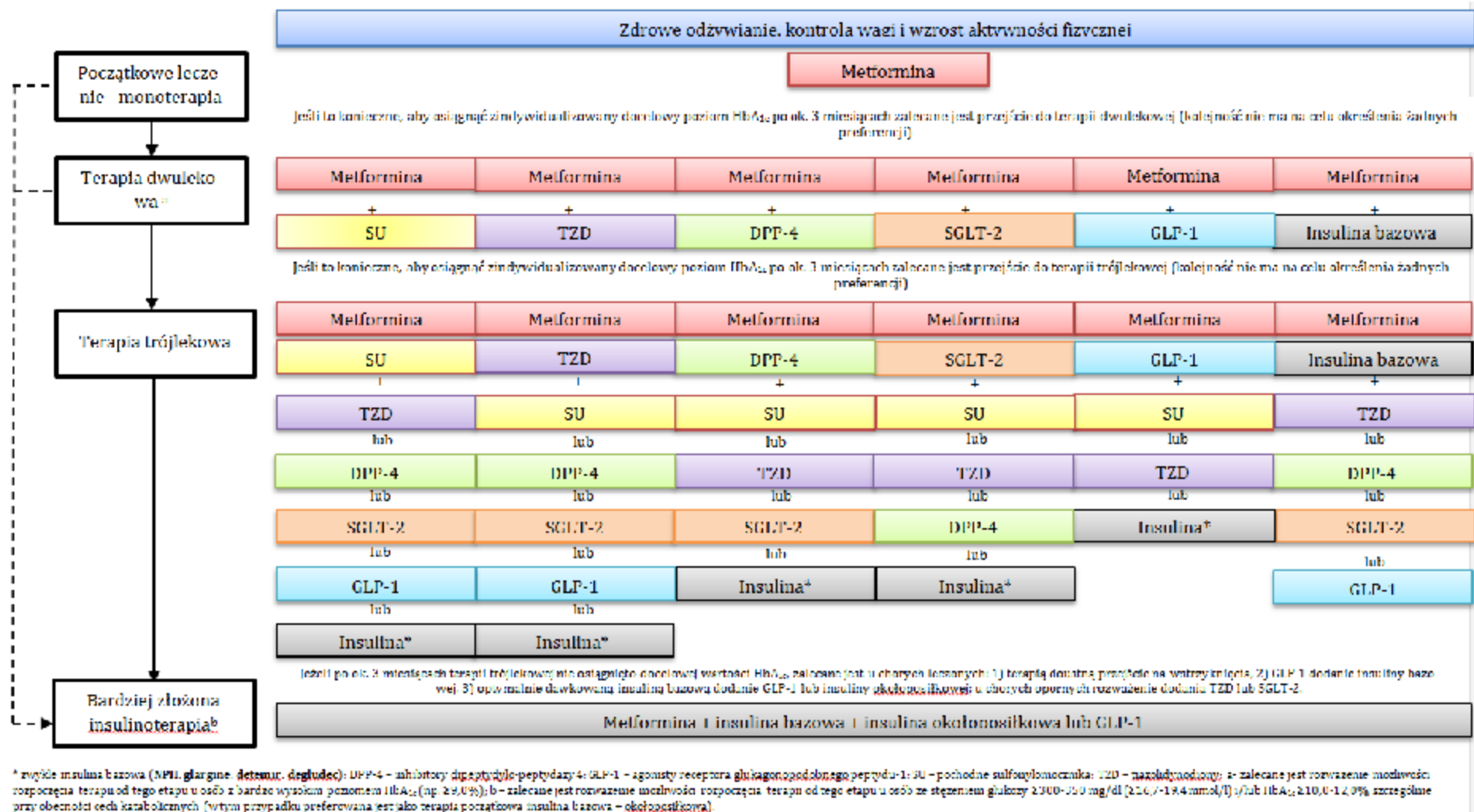
Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association, ADA*) w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 obejmują czteroetapowy algorytm postępowania (patrz Ryc. 4), taki sam jak w przypadku zaleceń ADA/EASD z 2015 r.

Zalecenia dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2:

- metformina (o ile jest tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania) zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2 (siła zaleceń A),
- u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 z wyraźnymi objawami lub podwyższonym stężeniem glukozy we krwi lub A1c, zalecane jest rozważenie rozpoczęcia terapii insuliną, z dodatkiem lub bez innych leków (siła zaleceń E),
- jeżeli monoterapia (lekiem innym niż insulina) w maksymalnej tolerowanej dawce nie pozwala na osiągnięcie lub utrzymanie docelowej wartości HbA1c po 3 miesiącach terapii, zalecane jest dodanie drugiego doustnego leku, agonisty receptora **GLP-1** lub insuliny bazowej (siła zaleceń A),
- podejście ukierunkowane na pacjenta powinno być użyte przy wyborze terapii. Rozważania powinny uwzględniać skuteczność, koszt, potencjalnie skutki uboczne, wpływ na masę ciała, choroby współistniejące, ryzyko hipoglikemii oraz preferencje pacjenta (siła zaleceń E),
- u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii, insulinoterapia nie powinna być opóźniona. (siła zaleceń B).

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawiono na Ryc. 5.

Ryc. 5. Terapia przeciwhiperglikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2016.



2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2012) ⁴⁹

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ang. *American College of Physicians*, ACP) z 2012 roku.

- Zalecenie 1: ACP zaleca dodanie doustnej terapii farmakologicznej u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, jeżeli zmiana stylu życia, w tym dieta, ćwiczenia, utrata masy ciała, okazały się niewystarczające do odpowiedniej poprawy hiperglikemii (stopień rekomendacji: silny; wysoka jakość dowodów).
- Zalecenie 2: ACP zaleca monoterapię metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2 (stopień rekomendacji: silny; wysoka jakość dowodów).
- Zalecenie 3: ACP zaleca dodanie drugiego leku do metforminy w celu leczenia pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, jeżeli zmiana stylu życia i monoterapia metforminą okazały się niewystarczające do kontrolowania hiperglikemii (stopień rekomendacji: silny; wysoka jakość dowodów).

2.1.7.7 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2013) ⁵⁰

Zalecenia farmakologiczne Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN) z 2010 roku oraz aktualizacja w 2013 roku dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 zebrano poniżej:

- Docelowy poziom HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) u chorych z cukrzycą typu 2 jest zasadny w celu redukcji ryzyka chorób mikrokrążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) może być odpowiedni w diagnostyce. Cel powinien być ustalany indywidualnie w celu zbalansowania korzyści i szkód, w szczególności hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A).
- Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu poprawy kontroli stężenia glukozy we krwi (stopień rekomendacji A).
- **Agoniści GLP-1** (eksenatyd lub liraglutyd) można stosować w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²), z cukrzycą typu 2, którzy stosują metforminę lub pochodną sulfonylomocznika. Agonistów **GLP-1** zwykle dodaje się jako lek w trzeciej linii leczenia u osób, które nie osiągnęły docelowej glikemii przy zastosowaniu terapii dwulekowej z wykorzystaniem metforminy i pochodnej sulfonylomocznika - jako alternatywa dla dodania terapii insuliną (stopień rekomendacji A).
- Doustna terapia metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika powinny być kontynuowane w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji A).
- Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo).

Jeżeli poziom HbA1c nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej (stopień rekomendacji A).

- Podawanie insuliny NPH raz dziennie (przed snem) zalecane jest podczas dodania insuliny do terapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Analogi insuliny bazowej należy rozważyć, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji A).
- Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii (stopień rekomendacji A).

2.1.7.8 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2013 oraz aktualizacja 2016) ^{51,52}

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA).

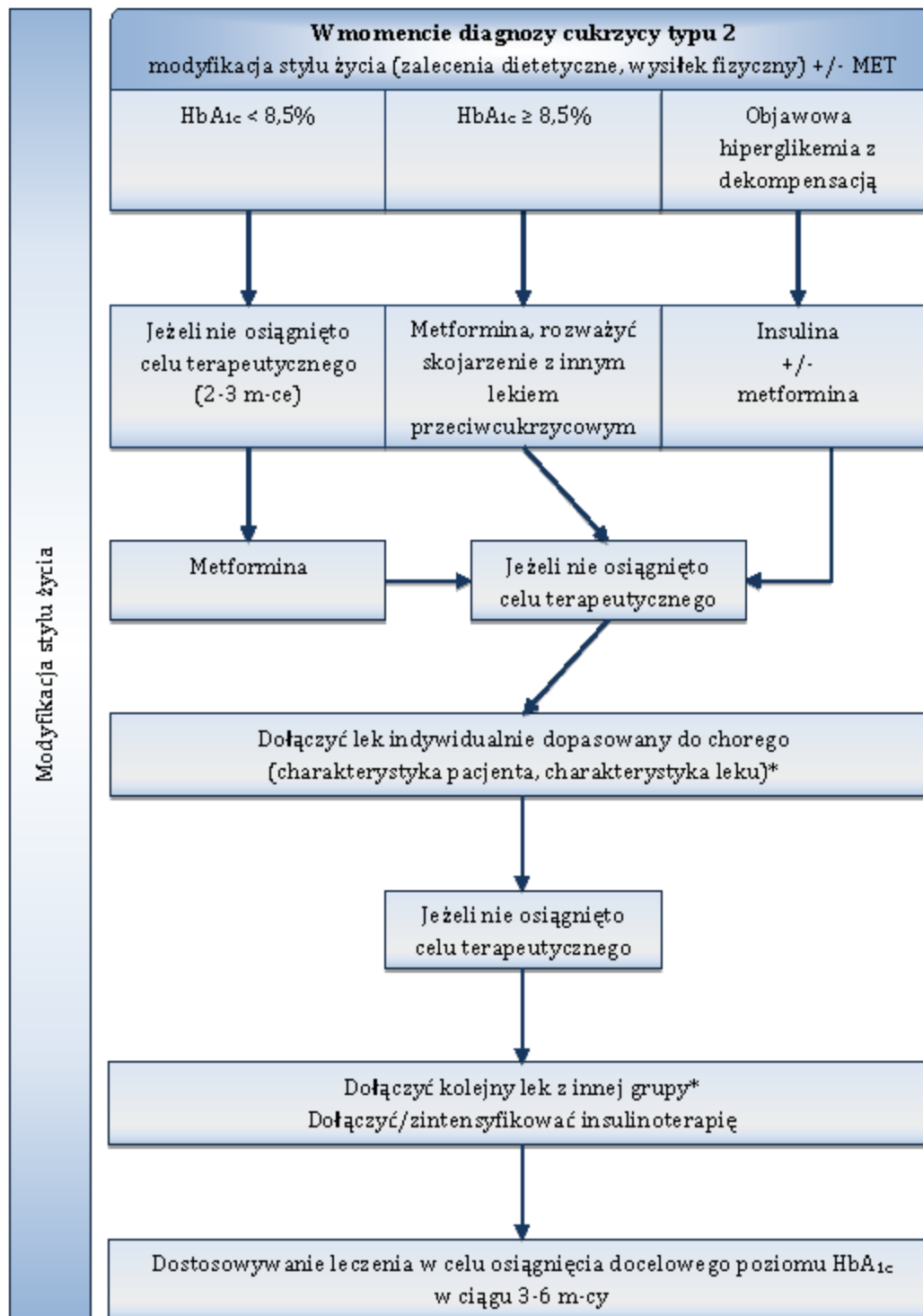
Zalecenia farmakologiczne wg aktualizacji CDA 2013 z 2016 roku dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:

- U osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2:
 - Metformina może być stosowana w trakcie diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus).
 - Jeżeli poziom HbA1c <8,5%, gdy docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty w ciągu 2-3 miesięcy, zalecane jest rozpoczęcie terapii lekami przeciwhiperglikemicznymi w połączeniu z metforminą (stopień rekomendacji A, poziom 1A).
 - Jeżeli poziom HbA1c ≥8,5%, należy rozpocząć terapię lekami przeciwhiperglikemicznymi w połączeniu ze zmianą stylu życia i rozważyć rozpoczęcie terapii skojarzonej z wykorzystaniem dwóch leków, z których jednym może być insulina (stopień rekomendacji D, konsensus).
 - Osoby z objawami hiperglikemii oraz dekompensacji metabolicznej powinni otrzymać początkowy schemat przeciwhiperglikemiczny zawierający insulinę z metforminą lub bez. (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru w monoterapii (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla osób z otyłością; stopień rekomendacji D, konsensus dla osób bez otyłości).
- Jeżeli nie osiągnięto docelowej wartości glikemii zalecane jest dodanie do metforminy leków z innych klas leków przeciwhiperglikemicznych, w tym insuliny lub stosowanie tych leków w skojarzeniu ze sobą (stopień rekomendacji D, konsensus), przy czym zmiany lub dodanie leków przeciwhiperglikemicznych powinny mieć na celu uzyskanie docelowego poziomu HbA1c w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).

- U osób z chorobami układu krążenia, u których docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, inhibitor SGLT-2 z wykazanim korzystnym wpływem na wyniki zdrowotne związane z układem sercowo-naczyniowym powinien być dodany do terapii przeciw cukrzycowej w celu redukcji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i przypadków zgonów (stopień rekomendacji A, poziom 1A).
- Wybór dodatkowego leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany i powinien uwzględniać (stopień rekomendacji D, konsensus):
 - charakterystykę pacjenta:
 - stopień hiperglikemii,
 - obecność chorób współistniejących,
 - preferencje pacjenta oraz możliwość dostępu do leczenia,
 - charakterystykę terapii:
 - skuteczność i trwałość obniżenia poziomu glukozy we krwi,
 - ryzyko hipoglikemii,
 - skuteczność w redukcji powikłań cukrzycowych,
 - wpływ na masę ciała,
 - efekty uboczne,
 - przeciwwskazania,
 - w ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono grupy leków: inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora **GLP-1**, metglinid, pochodna sulfonilomocznika, inhibitory SGLT-2, tiazolidynodiony, orlistat, insulinoterapia.
- W przypadku dodania insuliny bazowej do leków przeciwhiperglikemicznych, długo działające analogi (detemir lub glargine) mogą być użyte zamiast NPH o średnim czasie działania w celu redukcji ryzyka nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A).
- W przypadku dodania insuliny bazowej do leków przeciwhiperglikemicznych, szybko działające analogi mogą być stosowane zamiast zwykłej insuliny w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2) oraz w celu reedukacji ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Wszystkie osoby z cukrzycą typu 2 stosujące lub rozpoczynające terapię insuliną lub lekami indukującymi wydzielanie insuliny powinny być poinformowane o zapobieganiu, rozpoznawaniu oraz leczeniu hipoglikemii indukowanej lekami (stopień rekomendacji D, konsensus).

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawiono na poniższej Ryc. 6.

Ryc. 6. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2 w aktualizacji CDA 2013 z 2016 roku



* grupy leków: inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, **agoniści receptora GLP-1**, metglinid, sulfonilomocznika, inhibitory SGLT-2, tiazolidynodiony, orlistat, insulinoterapia.

2.1.7.9 Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych w odniesieniu do miejsca **liraglutynu jako analogu GLP-1**.

Należy podkreślić, iż w poniższych wytycznych nie wskazano miejsca poszczególnych leków z grupy GLP-1 w procesie terapeutycznym osób dorosłych z cukrzycą typu 2, co może sugerować, iż klinicznie, wszystkie preparaty z grupy GLP-1 są postrzegane przez pryzmat podobnej skuteczności i bezpieczeństwa. Jest to tzw. „**efekt klasy**”.

Tab. 8. Umieszczenie liraglutynu jako agonisty receptora GLP-1 w wytycznych.

Wytyczne	Umieszczenie liraglutynu jako agonisty receptora GLP-1
Polska (PTD 2017)	<p>Terapia doustna skojarzona (tj. etap II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia dwulekowa (opcja 2a) - dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ; • terapia trójlekowa (opcja 2b) - stosowanie 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, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ. <p>Możliwe jest dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu I do etapu III z pominięciem etapu II.</p>
Wielka Brytania (NICE 2015, aktualizacja 2016)	<p>Jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna, nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonilomocznikiem i GLP-1 u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² i określonymi problemami medycznymi i psychologicznymi związanymi z otyłością oraz chorych z BMI < 35 kg/m², dla których insulinoterapia powodowałaby znaczące implikacje w pracy zawodowej lub utrata masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja terapii agonistami GLP-1 jedynie, jeżeli chory z cukrzycą typu 2 wykazują korzystną odpowiedź metaboliczną (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] HbA1c i zmniejszenie masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy); • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 stosować agonistów receptora GLP-1 jedynie w skojarzeniu z insuliną (opieka specjalistyczna, ciągłe wsparcie wielodyscyplinarnego zespołu); <p>liraglutyd w dawce 1,8 mg/d nie jest zalecany w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 [NICE 2010];</p>

Wytyczne	Umiejscowienie liraglutylu jako agonisty receptora GLP-1
wytyczne międzynarodowe (IDF 2012 oraz IDF 2013 dla osób starszych)	<p>W przypadku braku osiągnięcia kontroli glukozy przy zastosowaniu terapii dwulekowej, rozpocząć podawanie insuliny lub dołączyć trzeci lek doustny (terapia III rzutu). W przypadku rozpoczęcia insulinoaterapii zastosować insulinę bazalną lub insulinę premix. W przypadku dodania 3-go leku doustnego należy rozważyć: inhibitor α-glukozydazy, inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4 lub tiazolidynodiony. Alternatywną opcję stanowi dołączenie agonisty receptora dla GLP-1.</p> <p>W przypadku osób starszych agonista GLP-1: wymieniony jest jako inna opcja w II rzucie leczenia oraz stanowi opcję alternatywną w II i IV rzucie leczenia.</p>
USA/ Europa (ADA/ EASD 2012 oraz aktualizacja 2015) oraz USA (ADA 2016)	<p>Terapia dwulekowa (tj. etap II, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA1c, np. $\geq 9\%$): należy rozważyć 1 z 6 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: sulfonilomocznik, TZD, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c, należy przejść terapii trójlekowej (etap 3, leki jak wyżej [patrz 2.1.7.4], min. agonista receptora GLP-1; wybór leków powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli po ok. 3 miesiącach terapii trójlekowej nie osiągnięto docelowej wartości HbA1c, zalecane jest u chorych leczonych: 1) terapią doustną przejście na wstrzyknięcia, 2) GLP-1 dodanie insuliny bazowej, 3) optymalnie dawkowaną insuliną bazową dobranie GLP-1 lub insuliny okołoposiłkowej; u chorych opornych rozważenie dodania TZD lub SGLT-2 (etap IV).</p>
USA (ACP 2012)	<p>Brak jednoznaczne go podsumowania preferencji na poszczególnych etapach leczenia.</p>
Szkocja (SIGN 2013)	<p>Agoniści GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) można stosować w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²), z cukrzycą typu 2, którzy stosują metforminę lub pochodną sulfonilomocznika. Agonistów GLP-1 zwykle dodaje się jako lek w trzeciej linii leczenia u osób, które nie osiągnęły do celowej glikemii przy zastosowaniu terapii dwulekowej z wykorzystaniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika - jako alternatywa dla dodania terapii insuliny (stopień rekomendacji A).</p>
Kanada (CDA 2013 oraz aktualizacja 2016)	<p>W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciw cukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c.</p> <p>Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono min. inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonistów receptora GLP-1, metglinid, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory SGLT-2, tiazolidynodiony, orlistat, insulinoaterapia.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią chorzy 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. Przy czym w przypadku pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%, liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Powyższe kryterium kontroli skuteczności zostało potwierdzone we wspólnej opinii grupy ekspertów [REDACTED]

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia* szacowano wielość populacji chorych kwalifikujących się do leczenia liraglutylem [REDACTED]. Oszacowanie to przedstawiono poniżej.

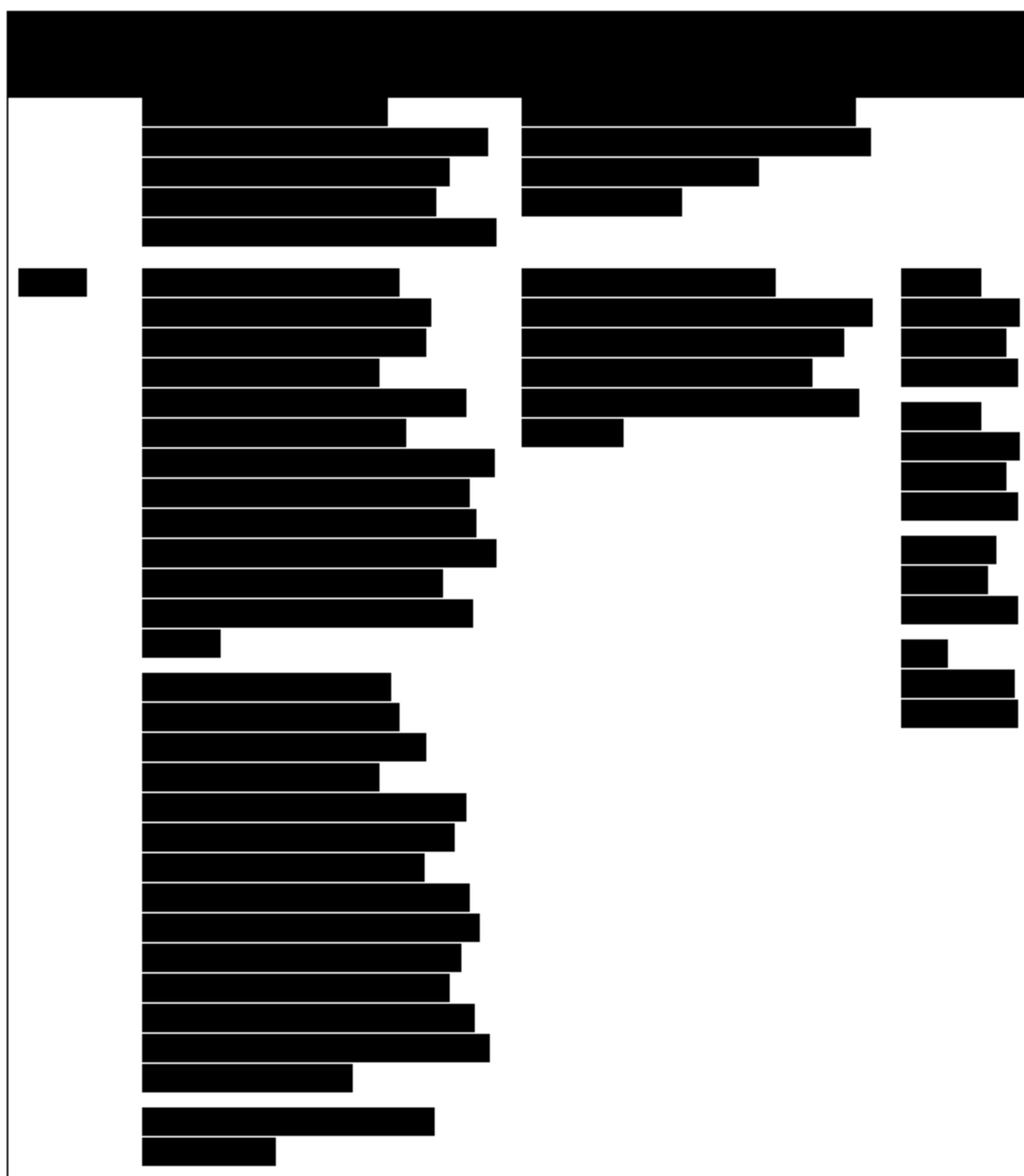
[REDACTED TABLE]

W poniższej tabeli przedstawiono warunki refundacji liraglutylu w wybranych krajach.

Tab. 9. [REDACTED]

[REDACTED TABLE]

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

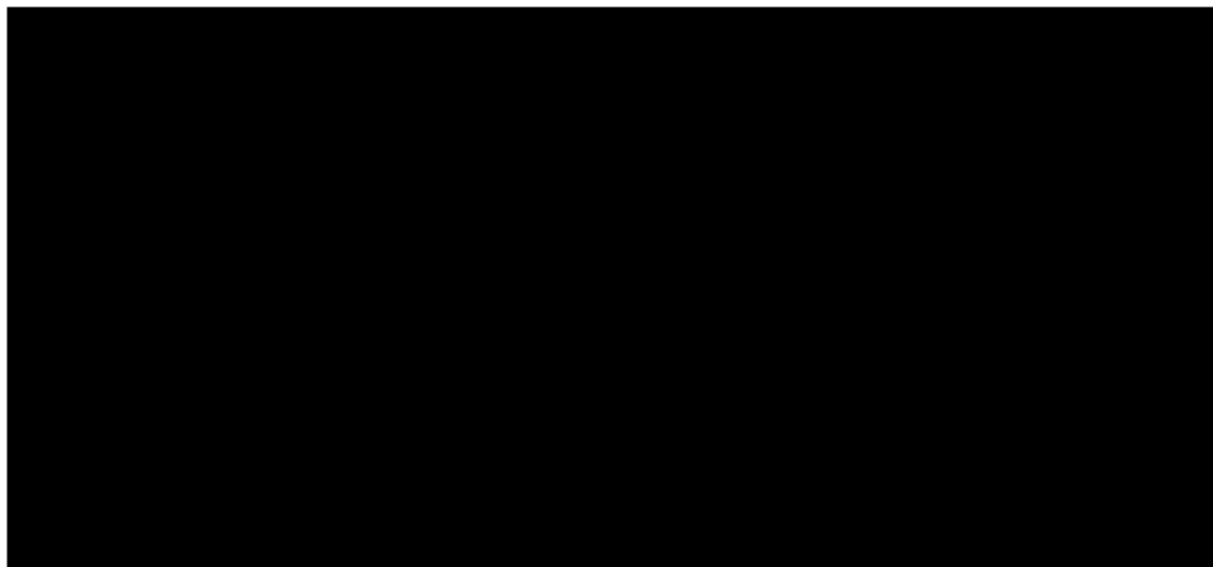


MET – metformina; SUL – sulfonolomocznik; TZD – tiazolidynedion.

Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w poszczególnych krajach przedstawiono na poniższym wykresie.

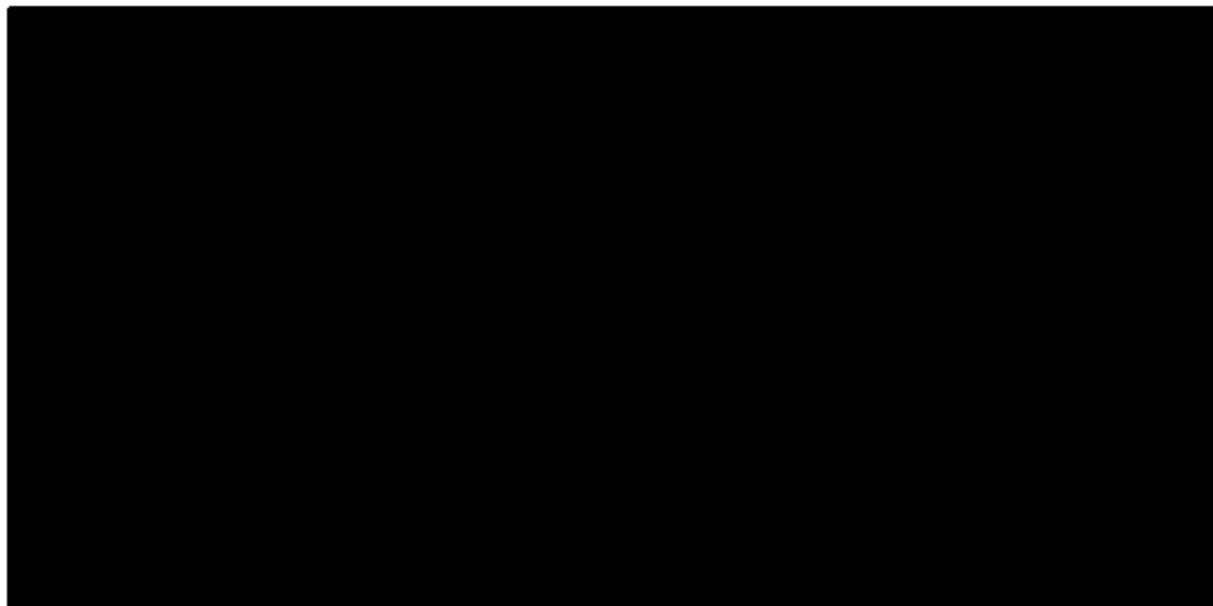
Ze względu na brak refundacji innych agonistów receptora GLP-1 w Polsce przyjęto, że udział liraglutylu w sprzedaży leków o kodzie ATC A10 będzie odpowiadał udziałowi sprzedaży w wszystkich agonistów receptora GLP-1 w innych krajach.

Ryc. 2. Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w kolejnych miesiącach.

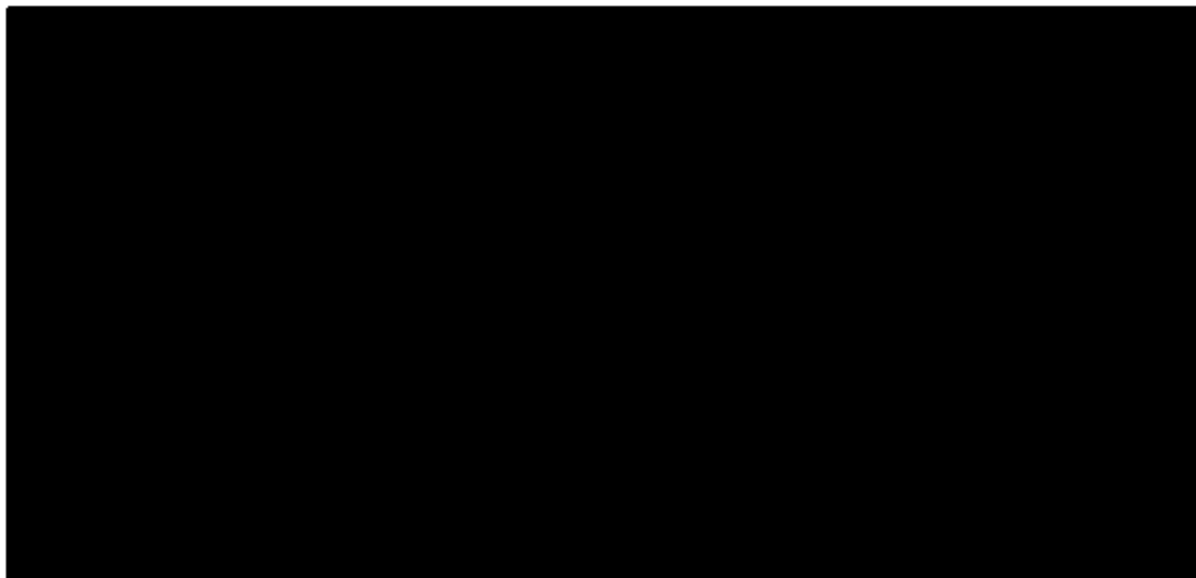


Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w poszczególnych krajach po uwzględnieniu momentu wprowadzenia finansowania leku oraz uwzględnione w analizie udziały w sprzedaży przedstawiono na poniższych wykresach.

Ryc. 3. Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w kolejnych latach od wprowadzenia finansowania.

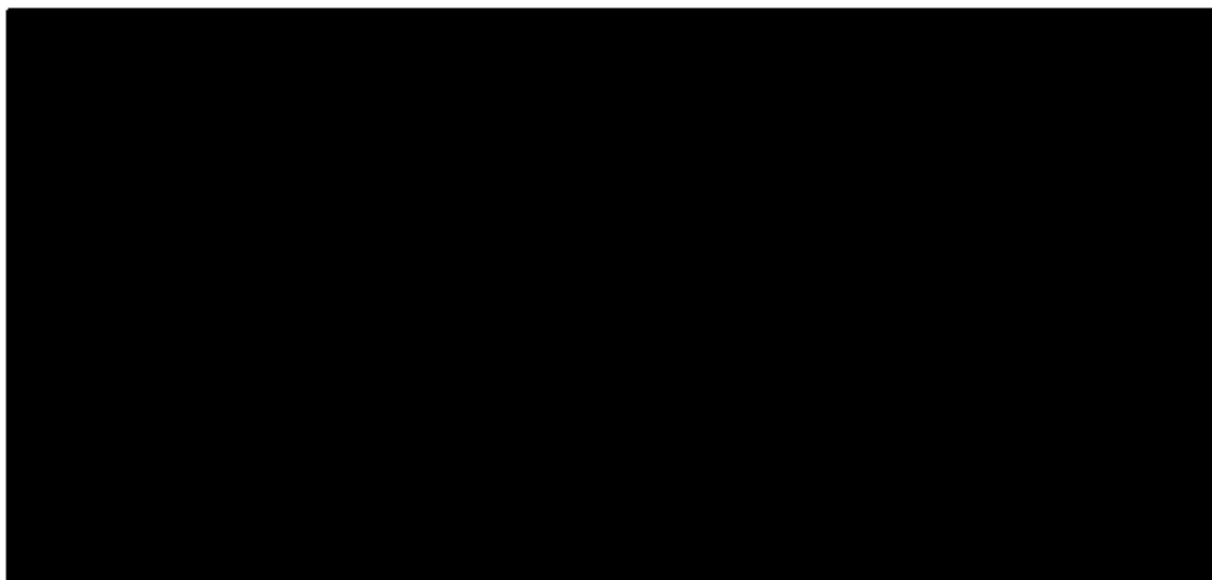


Ryc. 4. Średni udział agonistów w receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w krajach o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji liraglutytu w kolejnych latach.



Przewidywaną liczbę sprzedanych opakowań leków o kodzie ATC A10 w Polsce na podstawie ekstrapolacji logarytmicznej danych IMS przedstawiono poniżej.

Ryc. 5. Przewidywana liczba sprzedanych opakowań leków o kodzie ATC A10 w Polsce (ekstrapolacja logarytmiczna).



Po uwzględnieniu średniego udziału liraglutytu w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w 7 krajach, liczbę sprzedanych opakowań leku oszacowano [redacted]

W analizie podstawowej założono następujące udziały dawek liraglutylu stosowanych przez chorych:

[Redacted]

Udziały dawek przejęto w oparciu o doświadczenia z innych rynków (dane Wnioskodawcy). Przyjęte udziały stanowią założenie konserwatywne analizy, gdyż zgodnie z raportem NICE dawka 1,8 mg jest stosowana przez [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

Analizowaną interwencją jest liraglutyd (Victoza[®], ██████████) stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma lekami doustnymi.

Dane dotyczące liraglutylu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁵⁵

W Tab. 12 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku Victoza[®].

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Victoza [®] liraglutyd (liraglutide), roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, moc: 6 mg/ml, zawartość: 3,0 ml, wielkość opak.: 1, 2, 3, 5 lub 10 wstrzykiwaczy
Kod ATC i nazwa grupy	leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny (A10BX07)
Substancja czynna	liraglutyd
Wnioskowane wskazanie	leczenie 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/m ² , przy czym liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej.
Dawkowanie	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 co najmniej jednego tygodnia dawkę można zwiększyć do 1,8 mg w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Dobowe dawki większe niż 1,8 mg nie są zalecane.
Droga podania	Leku Victoza nie należy podawać dożylnie lub domięśniowo. Lek Victoza podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków i może być wstrzykiwany podskórnie w okolicę brzucha, uda lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Lepiej jest jednak wstrzykiwać lek Victoza w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory.

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>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, endogenny 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 (DDP-IV) i neutralnej endopeptydazy, co skutkuje długim okresem półtrwania w osoczu.</p> <p>Działanie liraglutylu jest wywoływane specyficzną interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której następuje wzrost cyklicznego adenylozomonofosforanu (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.</p>
--	--

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 13 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<p>Podmiot odpowiedzialny</p>	<p>Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania</p>
<p>Data dopuszczenia do obrotu</p>	<p>23 lutego 1994 r.</p>
<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>11 kwietnia 2014 r. (data wydania ostatniego przedłużonego pozwolenia)</p>
<p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej</p>	<p>EU/1/09/529/001-005</p>

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Lek Victoza jest zalecany w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w celu uzyskania kontroli glikemii;</p> <p>w skojarzeniu z:</p> <p>- metforminą lub sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub sulfonilomocznika w monoterapii.</p> <p>w skojarzeniu z:</p> <p>- metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynonem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków.</p>
Status leku sierocego	nd.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.1.5 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, endogenny 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-4) 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 adenozyńomofosforanu (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 podaży kalorii.

3.1.1.2 Zarejestrowane wskazania

Liraglutyd jest wskazany do stosowania **u dorosłych z cukrzycą typu 2** w celu uzyskania kontroli glikemii **w skojarzonym leczeniu z doustnymi**

hipoglikemizującymi produktami leczniczymi i (lub) z insuliną bazową, w przypadku, gdy produkty te w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

3.1.1.3 Dawkowanie i sposób podania

W celu poprawienia tolerancji w żołądku i jelitach dawka początkowa wynosi 0,6 mg liraglutynu 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. Dobbwe dawki, większe niż 1,8 mg nie są zalecane.

Liraglutyd może być dołączony do dotychczasowego leczenia metforminą lub metforminą skojarzoną z tiazolidynedionem. Dotychczasowe dawki metforminy i tiazolidynedionu mogą pozostać niezmienione.

Liraglutyd może być dołączony do dotychczasowego leczenia sulfonilomocznikiem lub metforminą skojarzoną z sulfonilomocznikiem lub insuliną bazową. W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika lub insuliny bazowej w przypadku dołączenia liraglutynu do leczenia sulfonilomocznikiem lub insuliną bazową.

Samodzielne sprawdzanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki liraglutynu. W przypadku rozpoczynania leczenia liraglutynem w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną bazową może jednak okazać się konieczne samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi w celu dostosowania dawki sulfonilomocznika lub insuliny bazowej.

Liraglutyd podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków i może być wstrzykiwany podskórnym w okolicę brzucha, uda lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Lepiej jest jednak wstrzykiwać liraglutyd w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory. Liraglutynu nie należy podawać dożylnie lub domięśniowo.

3.1.1.4 Przeciwwskazania

Liraglutynu nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.1.5 Działania niepożądane

W pięciu dużych długoterminowych badaniach klinicznych, ponad 2500 pacjentów otrzymało leczenie liraglutynem - 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 liraglutylem 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 liraglutylu w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem – bardzo często. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie w leczeniu skojarzonym z sulfonilomocznikiem.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane liraglutylu zgłoszone w długoterminowych kontrolowanych badaniach III fazy i zgłoszenia spontaniczne (po wprowadzeniu produktu do obrotu). Częstość powiązanych zgłoszeń spontanicznych (po wprowadzeniu produktu do obrotu) została obliczona na podstawie ich częstości w trakcie badań klinicznych III fazy.

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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); 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.

Tab. 14. Działania niepożądane zidentyfikowane w fazie III długoterminowych kontrolowanych badań i zgłoszenia spontaniczne (po wprowadzeniu produktu do obrotu).

Działanie niepożądane	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli			
zaburzenia układu immunologicznego				reakcje anafilaktyczne	
zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia, brak łaknienia, spadek apetytu	odwodnienie		
zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy			
zaburzenia serca		przyspieszenie częstości akcji serca			
zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka	wymioty, dyspepsja, ból w górnej części brzucha, zaparcie, zapalenie żołądka, nadmierna produkcja gazów jelitowych, wzdęcie brzucha, refluks żołądkowo-		niedrożność jelit	zapalenie trzustki (w tym martwicze zapalenie trzustki)

Działanie niepożądane	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		przełykowy, dolegliwości bólowe brzucha, ból zęba			
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka	pokrzywka, świąd		
zaburzenia nerek i dróg moczowych			zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek		
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	złe samopoczucie		
badania diagnostyczne		zwiększone stężenie lipazy* zwiększone stężenia amylazy*			

*Działania niepożądane pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych fazy IIIb oraz IV, tylko wtedy, gdy były one oceniane.

Wybrane działania niepożądane

W badaniu klinicznym z liraglutydem w monoterapii częstość wystąpienia hipoglikemii po zastosowaniu liraglutylu 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 liraglutylu w monoterapii. Ciężka hipoglikemia może wystąpić niezbyt często i obserwowano ją głównie w leczeniu skojarzonym liraglutydem z sulfonilomocznikiem (0,02 zdarzenia na badanego na rok). Bardzo niewiele przypadków (0,001 zdarzenia na badanego na rok) zaobserwowano w przypadku podawania liraglutylu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi innymi niż sulfonilomocznik. Ryzyko hipoglikemii jest niewielkie w przypadku skojarzonego stosowania insuliny bazowej z liraglutydem (1,0 zdarzenie na pacjenta na rok).

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W leczeniu liraglutydem skojarzonym z metforminą 20,7% pacjentów zgłosiło przynajmniej jeden przypadek nudności, a 12,6% zgłosiło przynajmniej jeden przypadek biegunki. W leczeniu liraglutydem 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 liraglutyd i 3,4% w przypadku pacjentów stosujących lek porównawczy. Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do odstawienia leku u pacjentów stosujących liraglutyd były nudności (2,8% pacjentów) oraz wymioty (1,5%).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Zapalenie trzustki

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

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, w tym pokrzywka, wysypka i świąd były zgłaszane po wprowadzeniu liraglutylu do obrotu.

Kilka przypadków reakcji anafilaktycznych obejmujących dodatkowe objawy jak: niedociśnienie, kołatanie serca, duszność, obrzęk zostały zgłoszone po wprowadzeniu liraglutylu do obrotu. W czasie wszystkich długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem liraglutylu odnotowano niewiele (0,05%) przypadków obrzęku naczynioruchowego.




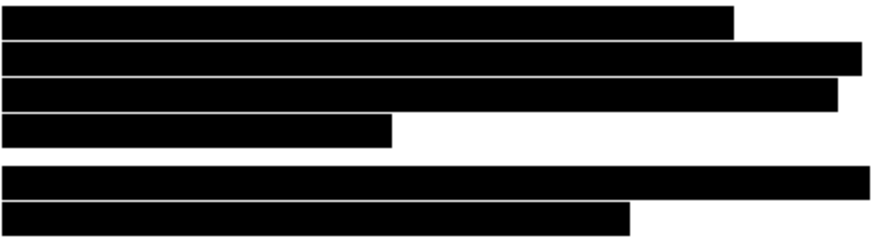




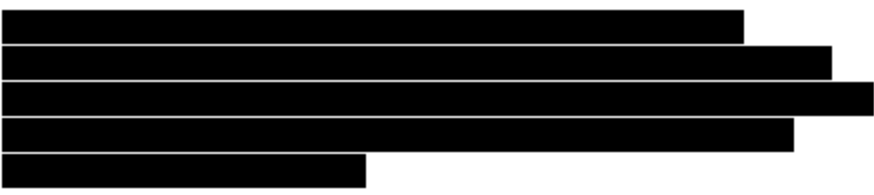




3.1.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie w Polsce produkt Victoza® (liraglutyd) nie jest objęty refundacją.

W tabeli Tab. 9 przedstawiono warunki refundacji liraglutylu w wybranych krajach.

Poniżej przedstawiono zestawienia status refundacyjnego we wszystkich krajach EU (przedstawione dane dotyczą opakowań różnej wielkości, z różną liczbą wstrzykiwaczy, nie tylko opakowania będące przedmiotem wniosku).

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

3.1.2.1 Warunki refundacji dla leku Victoza®



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

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

3.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla liraglutylu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 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]

3.1.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Victoza. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>

Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla Victoza, stan na 06.04.2017.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AOTMiT	<p>Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) 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 sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c\geq8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI\geq35 kg/m², w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010 r. Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (Victoza®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z</p>	rekomendacja pozytywna ⁸⁵

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	50% odpłatnością. Pomimo tych rekomendacji liraglutyd nie jest refundowany w Polsce.	
NICE	-	nie odnaleziono rekomendacji / ocena korzyści stosowania liraglutylu jako kolejnego leku z grupy GLP-1
SMC	1/ SMC rekomenduje liraglutyd do stosowania w ograniczonym dostępie w leczeniu cukrzycy, w trzeciej linii terapii, tj. w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków. Decyzja negatywna w odniesieniu do drugiej linii leczenia (nie wykazano korzyści ekonomicznych). 2/ Pozytywna decyzja w odniesieniu do rozszerzenia wskazania do stosowania w skojarzeniu z insuliną w terapii trójlekowej.	1/ rekomendacja pozytywna (ograniczone stosowanie) ⁵⁹ 2/ rekomendacja pozytywna ⁶⁰
AWMSG	leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu uzyskania kontroli glikemii w skojarzeniu z insuliną bazalną lub w połączeniu z insuliną bazalną i doustnie lekami przeciwcukrzycowymi, w przypadku, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami, nie wystarczają one do odpowiedniej kontroli glikemii.	rekomendacja negatywna ⁶¹ - z powodu braku złożenia dokumentów przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, liraglutyd (Victoza®) nie może być przyjęta do stosowania w ramach Walii (NHS) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu uzyskania kontroli glikemii w skojarzeniu z insuliną bazalną lub w połączeniu z insuliną bazalną i doustnie lekami przeciwcukrzycowymi, w przypadku, gdy wraz z dietą i ćwiczeniami, nie wystarczają one do odpowiedniej kontroli glikemii.
NCPE	-	nie odnaleziono rekomendacji
HAS	1/ <i>Transparency Committee</i> rekomenduje finansowanie liraglutylu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. <i>Transparency Committee</i> nakłada warunek przeprowadzenia badania 4 fazy na reprezentatywnej populacji chorych we Francji.	1/ rekomendacja pozytywna ⁶² 2/ rekomendacja pozytywna (ograniczone stosowanie) ⁶³ 3/ rekomendacja pozytywna ⁶⁴

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<p>2/ Dotyczy rozszerzenia wskazania na stosowanie u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z insuliną bazalną i/lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (w przypadku braku zapewnienia przez nie właściwej kontroli glikemii). W terapii skojarzonej z insuliną bazalną Komisja wydała negatywną opinię, a w terapii skojarzonej z insuliną bazalną i metforminą - opinię pozytywną.</p> <p>3/ Ponowna ocena - Komisja opowiada się za utrzymaniem refundacji leku.</p>	
Zorginstituut Nederland	-	nie odnaleziono rekomendacji/ocena korzyści stosowania
Gemeinsamer Bundesausschuss	-	nie odnaleziono rekomendacji
IQWiG	-	nie odnaleziono rekomendacji/ocena korzyści stosowania
Australian Government Department of Health	-	nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	PBAC rekomenduje finansowanie liraglutynu w terapii skojarzonej z 1 OAD (druga linia leczenia) oraz z 2 OAD (trzecia linia leczenia). Decyzję oparto na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem eksenatydu, przy uznaniu odpowiadających sobie dawek na poziomie 1,2 mg/d dla liraglutynu i 10 µg/2xd dla eksenatydu (brak pełnej rekomendacji).	rekomendacja pozywna ⁶⁵
PHARMAC	-	nie odnaleziono rekomendacji
CADTH	The Canada Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) nie rekomenduje finansowania liraglutynu ze względu na brak danych dotyczących znaczenia ocenianych punktów końcowych, m.in. poziomu HbA1c oraz masy ciała dla chorego, oraz ze względu na wyższe koszty dziennej terapii liraglutynem niż	rekomendacja negatywna ⁶⁶

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<p>po pochodną sulfonilomocznika, glitazonem, inhibitory DPP-4, insuliną NPH i analogiem insuliny.</p> <p>CEDAC wskazuje, że redukcja ceny mogłaby zwiększyć prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji w leczeniu chorych nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</p>	
SBU	-	nie odnaleziono rekomendacji
KUNNSKAPSSE NTERET	-	nie odnaleziono rekomendacji
HMMC	<p>HMMC rekomenduje użycie liraglutynu w dawce 1,2 mg w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w terapii trójlekowej u chorych, którzy nie tolerują eksenatytu spełniają następujące kryteria: z BMI >35 kg/m² lub z BMI <35 kg/m² i terapia insuliną niostaby poważne konsekwencje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść korzyści również w odniesieniu do innych istotnych powikłań związanych z otyłością; terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku redukcji HbA_{1c} o 1% i masy ciała o 3% w odniesieniu do początkowej masy ciała w ciągu 6 m-cy (o kryteriach tych należy poinformować pacjenta); • w terapii dwulekowej z sulfonilomocznikiem lub metforminą jedynie, jeśli: chory nie toleruje leczenia metforminą lub sulfonilomocznikiem albo ma przeciwwskazania do stosowania któregoś z nich oraz jeżeli chory nie toleruje leczenia TZD lub inhibitorami DPP-4 albo ma przeciwwskazania do stosowania któregoś z nich; terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku redukcji HbA_{1c} o 1% w ciągu 6 m-cy (o kryteriach tych należy poinformować pacjenta). 	rekomendacja pozytywna (ograniczone stosowanie) ⁶⁷
Danish Health and Medicines Authority, 4	W uzasadnieniu wniosku o bezwarunkową refundację liraglutynu Komitet stwierdza, że cena leku jest	rekomendacja pozytywna ⁶⁸

Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2
- analiza problemu decyzyjnego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
marca 2013	proporcjonalna do jego terapeutycznej wartości (ma odpowiedni wpływ na obniżanie poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 - co najmniej na poziomie innego GLP-1 - Byetta, a cena leczenia jest na poziomie ceny leczenia innymi refundowanymi lekami przeciwcukrzycowymi).	

3.1.2.4 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się pięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy:⁷⁰

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon.

Liraglutyd (Victoza®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1, inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), inhibitory SGLT-2 (preparaty dapagliflozyny, kanagliflozyny lub empagliflozyny) oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon i repaglinid - leki będące przedstawicielami odpowiednio glitazonów (pochodne tiazolidynodionu) i glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny).¹² Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

Szczegółowy wykaz wszystkich leków refundowanych w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w rozdziale 8.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu⁶⁹.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, umiejscawiają leki z grupy GLP-1, do których należy liraglutyd, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu MET oraz w trzeciej linii leczenia - po niepowodzeniu dwóch OAD. Należy przy tym wskazać, że zdecydowaną opcją preferowaną w przypadku postępowania z pacjentem nieosiągającym kontroli glikemii na MET jest dodanie do tego leku pochodnej sulfonilomocznika. Jedynie w przypadku wybranych sytuacji klinicznych (ryzyko hipoglikemii, inne przeciwwskazania do stosowania SUL) wyłączających możliwość stosowania u chorego SUL, rozważane są pozostałe opcje terapeutyczne, w tym GLP-1. Skojarzenie MET i SUL stosowane jest u większości chorych zgodnie z wynikami badania Witek 2012 (tj. u ponad 90%) - pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009 (patrz rozdz. 2.1.5).³² Z tego też względu w niniejszym raporcie rozważano wyłącznie postępowanie 3-liniowe u chorych po niepowodzeniu terapii skojarzonej MET+SUL, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

Niepowodzenie terapii dwulekowej stanowi podstawę do dalszej intensyfikacji leczenia. Wytyczne PDT w ścieżce postępowania z chorym wyróżniają dwa etapy. W pierwszym do dwóch stosowanych OAD dodawany jest trzeci lek o innym mechanizmie działania. W wytycznych jako grupy leków dodawanych do metforminy wymienione zostały: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitor SGLT-2, pioglitazon. Etap ten może zostać również pominięty i pacjent może od razu przejść do fazy uwzględniającej insulinoterapię.

Inhibitor α -glukozydaz refundowany w Polsce stanowi akarboza. Jej sprzedaż stanowiła ok. 4% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 5% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (koszt miesięcznej terapii akarbozą dla NFZ wynosi ok. 30 PLN⁷⁰). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).³² W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych,

przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, a w skojarzeniu z MET u 0,6%). Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym liraglutyd. Dodatkowo, zgodnie z treścią Zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego⁴², akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla liraglutynu.

Spośród pozostałych wymienionych powyżej opcji finansowaniem ze środków publicznych objęte są wyłącznie insuliny - ludzka insulina bazowa oraz mieszanki insulinowe. Zgodnie z wytycznymi insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej, a gdy ta wymaga częstszego podawania w celu osiągnięcia wyrównania glikemicznego - wówczas alternatywę stanowią także mieszanki insulinowe. Podstawowym komparatorem w analizach HTA dla liraglutynu jest zatem insulina NPH - opcja refundowana, zgodna z wytycznymi i stosowana w praktyce klinicznej. Mieszanki z kolei nie będą rozważane w grupie komparatorów, gdyż zgodnie z wytycznymi stanowią one kolejny etap leczenia, wpisujący się w intensyfikację insulinoterapii. W grupie insulin bazowych wytyczne wymieniają także analogii długodziałające (LAA) - aktualnie objęte refundacją w Polsce w leczeniu cukrzyca typu 2 u chorych nieskutecznie leczonych insuliną NPH, aczkolwiek zgodnie z zaleceniami stanowiące opcje równorzędne dla insuliny NPH.

Analiza danych klinicznych dla liraglutynu wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na bezpośrednie porównanie skuteczności liraglutynu z insuliną glargine. W hierarchii dowodów naukowych poprawnie zaprojektowane badania *head-to-head* stanowią najbardziej wiarygodne źródło wnioskowania o względnej efektywności porównywanych terapii. Z powyższych względów oraz ze względu na pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2,⁷¹ insulinę glargine uwzględniono w grupie komparatorów dla liraglutynu (Tab. 23).

Innym analogiem insulin długo działających (LAA) dostępnym w Polsce jest insulina detemir, refundowana w cukrzycy typu 1 i 2. Zgodnie z wynikami zebranymi w poniższej tabeli, w oparciu o rekomendację dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2,⁷² insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią dla leku detemir. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutynu i insuliny detemir, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutynu i refundowanej insuliny glargine jako reprezentanta analogów długodziałających są wystarczające do oceny analizowanej technologii.

Zgodnie z wynikami zebranymi w poniższej tabeli, w oparciu o rekomendację dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2,⁷² insulina glargine związana jest większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutynu i insuliny NPH, uznano, że takie

porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutylu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższości kliniczna liraglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.

Podsumowując, przyjęto założenia o większej skuteczności insuliny glargine od insuliny NPH oraz o porównywalnej skuteczności insuliny glargine z insuliną detemir.

Tab. 23. Wyniki porównania insuliny glargine z insuliną detemir i insuliną NPH (rekomendacja AOTMiT⁷²).

Insulina glargine vs insulina detemir	Insulina glargine vs insulina NPH
<p>skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat GLA + OAD w porównaniu DET + OAD (w populacji nieleczonej uprzednio insuliną) istotnie statystycznie: zmniejsza średni poziom glikemii na czczo, przyczynia się do osiągnięcia docelowej glikemii u większego odsetka pacjentów, przy porównywalnym wpływie na poziom HbA1c, wpływa na mniejsze zużycie insuliny w porównaniu z DET; • stosowanie GLA w porównaniu z DET w schematach skojarzonych z OAD związane jest z nieco większym przyrostem masy ciała, przy czym różnice nie są istotne statystycznie; • satysfakcja z leczenia mierzona była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych GLA + OAD vs DET + OAD; 	<p>skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GLA w terapii dodanej do OAD w porównaniu do terapii NPH + OAD (w populacji nieleczonej uprzednio insuliną) istotnie statystycznie: zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii oraz zmniejsza glikemię na czczo; • wpływ na średni poziom HbA1c, przyrost masy ciała oraz wielkość stosowanej dawki insuliny był porównywalny; • satysfakcja z leczenia w skali Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) była istotnie statystycznie większa w grupie GLA niż w grupie NPH;
<p>skuteczność praktyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GLA związane było z istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c w 3 badaniach w porównaniu z DET; • po 3 mies. leczenia wartości glikemii na czczo w grupach GLA i DET były zbliżone; • zmianę masy ciała dla porównania GLA vs DET raportowano w pięciu badaniach (okres obserwacji od 3 do 29 mies.), natomiast nie były to różnice istotne statystycznie; 	<p>skuteczność praktyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wyniku analizy skuteczności kontroli glikemii monitorowanej poziomem HbA1c w terapii cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej, wykazano, że GLA vs NPH istotnie statystycznie zwiększa redukcję poziomu HbA1c; • w grupie GLA w porównaniu do NPH zanotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 7,5%; • po 12 mies. terapii przyrost masy ciała w grupie GLA był niższy niż w grupie NPH (brak jest danych w odniesieniu do

Insulina glargine vs insulina detemir	Insulina glargine vs insulina NPH
<p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu cukrzycy typu 2 GLA w schemacie dodanym do OAD charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa oraz zbliżoną częstością występowania hipoglikemii w porównaniu z DET + OAD. 	<p>poziomu statystycznego wyniku);</p> <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu cukrzycy typu 2 według schematu GLA + OAD w porównaniu z NPH + OAD insulina glargine zmniejsza częstość występowania hipoglikemii objawowych, nocnych i ciężkich, przy porównywalnym ryzyku działań niepożądanych; wyniki badań obserwacyjnych wykazały, że stosowanie GLA zamiast NPH może przyczynić się do redukcji ryzyka powikłań cukrzycowych (zdarzenia mikronaczyniowego, mikronaczyniowego, stopy cukrzycowej).

Zestawienie technologii alternatywnych wraz z uzasadnieniem wyboru dedykowanych aktywnych komparatorów dla liraglutynu przedstawiono w Tab. 24.

W analizie bezpieczeństwa rozszerzono zakres opracowania o kontynuację dotychczasowego leczenia (tj. stosowanie placebo).

Tab. 24. Wybór komparatorów dla liraglutynu.

Lek	Komparator dla LIR	Uzasadnienie
Insulina NPH	TAK	opcja refundowana, zgodna z wytycznymi i stosowana w praktyce klinicznej*
Insulina glargine	TAK	równorzędna opcja dla insuliny NPH, pozytywna rekomendacja AOTMiT, badanie bezpośrednio z liraglutynem
Metformina	NIE	skojarzenie tych leków stanowi najczęstszą terapię dwulekową (Witek 2012); wnioskowane jest stosowanie liraglutynu jest po terapii dwulekowej, tj. jako 3 lek dodany do MET i SUL
Pochodna sulfonilomocznika	NIE	
Akarboza	NIE	znikoma sprzedaż/zużycie leku (dane NFZ/Witek 2012)
Insulina detemir	NIE	refundowany jedynie w cukrzycy typu 1, porównywalna skuteczność z insuliną glargine

Lek	Komparator dla LIR	Uzasadnienie
Mieszanki insulin	NIE	stanowią kolejny etap leczenia po insulinie bazowej, wpisujący się w intensyfikację insulinoterapii
Eksenatydu o standardowym uwalnianiu	NIE	brak refundacji
Eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu	NIE	brak refundacji
Liksyesenatyd	NIE	brak refundacji
Sitagliptyna	NIE	brak refundacji
Linagliptyna	NIE	brak refundacji
Wildagliptyna	NIE	brak refundacji
Saksagliptyna	NIE	sagliptyna nie ma w skazań rejestracyjnych jako 3 lek dodany w leczeniu cukrzycy

* brak badań head-to-head dla insuliny NPH i liraglutynu, przyjęto założenie konserwatywne o większej skuteczności insuliny glargine od insuliny NPH.

Przegląd dowodów naukowych

Wstępny przegląd systematyczny dla powyższych komparatorów przeprowadzono na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących dane technologii, strategię przeszukiwania rozszerzono pod kątem badań dających możliwość porównań pośrednich.

Na podstawie złożonego do oceny przez Agencję Ocen Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2010 i w 2013 raportu HTA dla liraglutynu⁷³ oraz wstępnego przeglądu literatury dla liraglutynu (bazy: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*; zapytania: „liraglutide”, „Victoza”) zidentyfikowano dane kliniczne, które dają możliwość przeprowadzenia porównań bezpośrednich (m.in. badania kliniczne w ramach programu LEAD, który obejmował 6 badań klinicznych (tabela poniżej).

Na tej podstawie określono bezpośrednie komparatory dla liraglutynu stosowanego w terapii trójlekowej (tj. insulina glargine i insulina NPH).

Wykluczono badanie LEAD 4^{7B} pomimo stosowania liraglutynu w ramach terapii trójlekowej ze względu na leczenie skojarzone z rozyglitazonem, dla którego zostało zawieszono pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej z powodu podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego.⁷⁴

Tab. 25. Dostępne badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie liraglutynu.

Badanie	Dawka liraglutynu, mg	Leki, do których dodawano terapie	Komparator
LEAD 1 ⁷⁵	1,2 i 1,8	glimepiryd	rozyglitazon
LEAD 2 ⁷⁶	1,2 i 1,8	metformina	glimepiryd
LEAD 3 ⁷⁷	1,2 i 1,8	-	glimepiryd
LEAD 4 ⁷⁸	1,2 i 1,8	metformina i rozyglitazon	placebo
LEAD 5⁷⁹	1,8	metformina i glimepiryd	insulina glargine
LEAD 6 ⁸⁰	1,8	metformina i/lub glimepiryd	eksenatyd
Buse 2013 ⁸¹	1,8	metformina i/lub pochodna sulfonilomocznika i/lub pioglitazon	eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu
Pratley 2010 ⁸²	1,2 i 1,8	metformina	sitagliptina

Podsumowanie

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, przyjęto jako **bezpośrednie komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego** przyjęto:

- insulinę NPH,
- insulinę glargine,

W kolejnych rozdziałach przedstawiono skróte charakterystyki dla komparatorów dla liraglutynu.

4.2 Insulina glargine

Dane dotyczące komparatora przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków.⁸³

Tab. 26. Zestawienie danych dotyczących insuliny glargine.

Nazwa międzynarodowa	insulina glargine
Nazwa handlowa	Lantus®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające (A10AE04)
Postać	roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie handlowe	<ul style="list-style-type: none">• roztwór w fiolce o pojemności 3 ml (opakowania po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 i 10 fiolek)• roztwór w fiolce o pojemności 5 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek)• roztwór w fiolce o pojemności 10 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek)
Data dopuszczenia do obrotu	9 czerwiec 2000 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	9 czerwiec 2010 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/00/134/001-037
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main Niemcy

4.2.1 Mechanizm działania

Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek.

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z

którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

4.2.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.

4.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Insulina glargine przeznaczony jest do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 lek można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Insulina glargine jest podawana podskórnie.

4.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.5 Działania niepożądane

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Tab. 27. Ze stawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina glargine.

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często	Często	Nie zbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne	
zaburzenia metabolizmu	hipoglikemia				
zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku
zaburzenia wzroku				zaburzenia widzenia, retinopatia	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohypertrofia	lipoatrofia		
zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej					bóle mięśniowe
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki	

4.3 Insulina NPH

Dane dotyczące komparatora przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Insulatard Penfill dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków.^{B4}

Tab. 28. Zestawienie danych dotyczących insuliny NPH.

Nazwa międzynarodowa	insulina ludzka, izofanowa (NPH)
Nazwa handlowa	Insulatard Penfill®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka) (A10A C01)
Postać	zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie
Opakowanie handlowe	1, 5 lub 10 wkładów po 3 ml (3,5 mg/ml, 100 j.m./ml)
Data dopuszczenia do obrotu	7 października 2002 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	18 września 2007 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/02/233/005-007
Podmiot odpowiedzialny	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsvaerd Dania

4.3.1 Mechanizm działania

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Insulatard jest ludzką insuliną o stopniowo narastającym działaniu i długim czasie działania. Początek działania występuje w ciągu 1½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4. a 12. godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin.

4.3.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie cukrzycy.

4.3.3 Dawkowanie i sposób podania

Insulatard jest ludzką insuliną o stopniowo narastającym działaniu i długim czasie działania. Produkt Insulatard jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, okolicę

pośladka lub okolicę ramienia. Nigdy nie podawać zawiesin insuliny dożylnie. Dawkowanie produktu Insulatard ustalane jest indywidualnie i określane zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka

wstrzyknięć w ciągu dnia. Insulatard może być stosowany w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawieszina może być stosowana jako bazowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących.p.Dostosowanie dawki

Równocześnie występujące choroby, szczególnie zakażenia i stany podgorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie na insulinę.

Dostosowanie dawki może być konieczne także w przypadku, gdy pacjenci zmieniają aktywność fizyczną lub dotychczas stosowaną dietę.

Dostosowanie dawki może być konieczne także w przypadku zmiany stosowanej insuliny z jednego rodzaju na inny.

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Hipoglikemia.

4.3.5 Działania niepożądane

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

Tak, jak w przypadku innych preparatów insuliny hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ponieważ częstość występowania hipoglikemii, obserwowana podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu na rynek, zmienia się w zależności od grupy pacjentów czy wielkości dawki, nie jest możliwe dokładne określenie częstości występowania hipoglikemii. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci.

Tab. 29. Ze stawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina izofanowa (NPH).

System klasyfikacji narodowej MedDRA	Bardzo często	Często	Nie zbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
zaburzenia układu nerwowego					neuropatia obwodowa*
zaburzenia oka			retinopatia cukrzycowa**		zaburzenia refrakcji#
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			lipodystrofia##		
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			objawy w miejscu wstrzyknięcia^ obrzęk^^		
zaburzenia układu immunologicznego			pokrzywka, wysypka		reakcje anafilaktyczne†
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia				

* Szybka poprawa kontroli stężenia glukozy we krwi może być związana ze stanem określanym jako „ostra neuropatia bólowa”, która zwykle przemija; ** Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej; intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może być związana z czasowym nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej; # zaburzenia refrakcji mogą pojawić się po rozpoczęciu leczenia insuliną. Objawy te są zwykle przemijające; ## lipodystrofia może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia, jeżeli nie zmienia się miejsc wstrzyknięć w obrębie danego obszaru anatomicznego; ^ objawy w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, obrzęk, świąd, ból i krwiak w miejscu wstrzyknięcia) mogą się pojawiać w czasie leczenia insuliną; większość tych objawów jest zwykle przemijająca i ustępuje w czasie trwania leczenia; ^^ obrzęki mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia insuliną; objawy te są zwykle przemijające; † uogólniona reakcja uczuleniowa może objawiać się: uogólnioną wysypką skórną, swędzeniem, potami, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, obrzękiem naczyńioruchowym, trudnościami w oddychaniu, kołataniem serca, spadkiem ciśnienia krwi i omdleniem/utratą przytomności; uogólnione reakcje uczuleniowe są zagrożeniem życia.

4.4 Rekomendacje refundacyjne – wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu cukrzycy. Nie uwzględniono leczenia powikłań cukrzycy ani systemów monitorowania i diagnostyki.

Tab. 30. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.⁸⁵

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.	<p>Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy u dorosłych 	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml, EAN 5909991107857; Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864, we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu I u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insulin), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insulin (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.</p> <p>Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Kliniczne istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.</p>
<p>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r.</p>	<p>Abasaglar (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>refundacyjnych insuliny glargine.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. long acting analogues, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. neutral protamine hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii. Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p> <p>Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Komboglyze®, Saksagliptyna+ Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do 	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze® w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach);</p> <ul style="list-style-type: none"> • w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach) 	<p>korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego. Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.</p> <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p>
<p>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²; • W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m². 	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masy ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii. Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.	Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami. Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.</p> <p>Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.</p>
Rekomendacja nr 4/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.	Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt.; Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt. we wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że wyniki dostępnych badań odnoszących się do skuteczności metforminy w dawce 500 mg w niewystarczający sposób wykazują efektywność kliniczną ocenianej substancji czynnej stosowanej u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Niepewność oszacowań zawartych w analizie ekonomicznej jest zbyt duża, aby móc na ich podstawie wnioskować na temat efektywności kosztowej omawianej technologii medycznej. Brak dokładnych informacji dotyczących populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku obniża wiarygodność oszacowań wnioskodawcy i jest znacznie niższa od wyników oszacowań Agencji. Obecnie, niektóre produkty lecznicze, zawierające w swoim składzie metforminę w ramach zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją posiadają szersze wskazanie niż wnioskowane, a</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2	mianowicie: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy). Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).
Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.	Invokana, kanagliflozyna , tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana: 1. w dwulekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$; 2. w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana: 1. w dwulekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$; 2. w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014	Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990617555, 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
z dnia 8 września 2014 r.		Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.
Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzania wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzania wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat)</p>
Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1	Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg,

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
września 2014 r.	<p>wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	<p>56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>
Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI >35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	<p>BMI >35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>
<p>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., w e wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) w e wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; • leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat);</p> <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p>
<p>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl. 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; • pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe; <p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		znacznego obniżenia ceny leku.
Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.	Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ² .
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<p>Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek 2) w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika. 	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr	Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN:

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.	5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2: a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...); b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...); w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.	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 HbA _{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ² .	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) 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 HbA _{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ² , w ramach odrębnej grupy limitowej.
Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.	Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocej hipoglikemii

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</p>	<p>Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat</p>	<p>zarejestrowanym w tym czasie.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus® (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/Click® Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar® po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.</p>
<p>Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</p>	<p>Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)</p>	<p>Rada uznaje za niezasadne z akw alifikowanie 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nie odpowiednia 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 suflonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p>	<p>Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) 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 stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (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 stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.</p>
<p>Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p>	<p>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 wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą</p>	<p>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 wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.</p>
<p>Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.</p>	<p>Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2</p>	<p>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.</p>
<p>Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.</p>	<p>Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2</p>	<p>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.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	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.
Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir® Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczenie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

5 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe:

- HbA_{1c} (osiągnięcie wartości docelowych, średnia zmiana),
- poziom glukozy na czczo (FPG),
- poziom glukozy po posiłku (PPG),
- masa ciała,
- ciśnienie tętnicze krwi,
- jakość życia (oraz satysfakcja z leczenia).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane badania pierwotnych punkty końcowe w tym m.in. epizody hipoglikemia (ryzyko, częstość).

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie.³⁶ Wartości HbA_{1c} pozwalają zatem na ocenę skuteczności terapii, na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciw cukrzycowej u chorego. Związek HbA_{1c} z punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta został udowodniony zarówno w oparciu o długookresowe badania z randomizacją.^{86,87}

Zgodnie z wytycznymi ADA/EASD, związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA_{1c}) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii.^{5, 6}

W randomizowanym badaniu klinicznym *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), obejmującym chorych z cukrzycą typu 2, wykazano, że terapia intensywna, mająca na celu uzyskanie niższych docelowych wartości glikemii (HbA_{1c}), związana była ze zmniejszeniem ryzyka późnych powikłań cukrzycy w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. W przypadku terapii intensywnej wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko powikłań mikronaczyniowych niż u chorych leczonych konwencjonalnie, skorelowane z niższym poziomem hemoglobiny glikowanej.⁸⁶ W ramach analizy post hoc badania wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%,

powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.⁸⁷

Chorym z cukrzycą typu 2 bardzo często towarzyszy otyłość. Jest ona czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglanowej oraz zwiększa ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.^{88,89} Przyrostowi masy ciała sprzyja terapia insuliną, konieczna po pewnym czasie u większości pacjentów. Dążenie do normalizacji masy ciała jest podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. Najczęściej stosowane leki przeciw cukrzycowe (tj. pochodne sulfonylomocznika albo insulina) sprzyjają wzrostowi masy ciała, utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii. Metaboliczne powikłania otyłości, wiążą się z istotnym ryzykiem rozwoju miażdżycy, choroby wieńcowej i zawału serca. Z tego względu przy wyborze terapii może być istotny wpływ leczenia na masę ciała.⁸⁸

W ostatnich latach w badaniach dot. cukrzycy nasila się trend uwzględniania nie tylko „twardych” punktów końcowych (mierzonych m.in. poziomem HbA_{1c}), ale również innych, ważnych z perspektywy pacjenta, punktów związanych z samopoczuciem i bezpieczeństwem.⁹⁰ Zgodnie z wytycznymi NICE 2015 do monitorowania choroby powinna zaliczać się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta.³⁶

Rola indywidualizacji terapii podkreślana jest m.in. w polskich wytycznych PTD 2017. Istotną rolę odgrywa również stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualnych konsekwencji.^{32, 36}

Należy podkreślić, że obserwacja klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak np.: przeżycie całkowite czy odsetek wyleczeń, albo nie jest możliwe albo wymaga wieloletnich obserwacji, które wykluczałyby dostęp chorych do skutecznych terapii w tym okresie.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, badania wtórne oraz badania obserwacyjne.

7 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu (Victoza®, ██████████ ██████████) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m². Przy czym liraglutyn powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA_{1c} o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%. Powyższe kryterium kontroli skuteczności zostało potwierdzone we wspólnej opinii grupy ekspertów ██████████ ██████████

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego liraglutyn można stosować w szerszej populacji aniżeli zdefiniowana na potrzeby niniejszego raportu HTA, tj. u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu uzyskania kontroli glikemii w skojarzonym leczeniu z doustnymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi i (lub) z insuliną bazową, w przypadku, gdy produkty te w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Zawężenie populacji docelowej do wybranej grupy chorych (jak zdefiniowano powyżej) znajduje swoje uzasadnienie zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne. Chorzy, zgodnie z wytycznymi NICE, którzy będą odnosili szczególne korzyści kliniczne ze stosowania liraglutynu, i u których refundowanie ww. terapii znajduje podstawy ekonomiczne, to pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej wielolekowej terapii skojarzonej. U takich chorych, NICE rekomenduje stosowanie liraglutynu w schemacie trójlekowym. Również w wielu krajach europejskich, w których liraglutyn został objęty finansowaniem ze środków publicznych, wskazania refundacyjne uwzględniają dodatkowe kryteria populacyjne odnoszące się do niepowodzenia wcześniejszej terapii doustnej (niepowodzenie 1 i/lub 2 OAD) definiowanej poprzez brak właściwej kontroli glikemii (brak docelowych wartości HbA_{1c}) z dodatkowym zawężeniem do chorych otyłych (BMI ≥ 30 lub ≥ 35). Szczegóły z zakresu statusu refundacyjnego w krajach UE oraz EFTA przedstawiono w tabeli ██████████

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4.1.

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa rozszerzono zakres opracowania o kontynuację dotychczasowego leczenia (tj. stosowanie placebo).

Tab. 31. Kontekst analizy w g schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci 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 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$*
interwencja (I)	liraglutyd (Victoza®, Novo Nordisk Pharma)
komparator bezpółne dni (C)	<ul style="list-style-type: none"> insulina NPH insulina glargine placebo
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom HbA1c (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana) 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) ciśnienie tętnicze krwi, częstość rytmu serca jakość życia (satisfakcja z leczenia) utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii <p>ocena bezpieczeństwa</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

* liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach terapii stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz spadek masy ciała o co najmniej 3%.

8 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy – stan na dzień 1 marca 2017 roku

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urzędo wa cena z bytu	Cena hurto wa brutto	Cena detalicz na	Wyso kość limitu finanso wa nia	Pozio m odpłatno ści	Wysoko ść dopłaty świadczeniobi orcy
14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich						
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczatt	9,05
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	89,68	94,16	106,92	97,66	ryczatt	13,26
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	90,94	95,49	108,24	97,66	ryczatt	14,58
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	90,94	95,49	108,24	97,66	ryczatt	14,58
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	84,55	88,78	101,53	97,66	ryczatt	7,87
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczatt	9,05
		123,6				
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	117,77	6	136,41	97,66	ryczatt	42,75
		123,6				
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	117,77	6	136,41	97,66	ryczatt	42,75
		123,6				
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	117,77	6	136,41	97,66	ryczatt	42,75
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	72,1	75,71	85,87	65,11	ryczatt	23,96
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	108,15	113,5	126,31	97,66	ryczatt	32,65

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurto wa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowa nia	Poziom odpłatno ści	Wysokość do płaty świadczeniobi orcy	
		6					
		113,5					
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	108,15	6	126,31	97,66	ryczatt	32,65	
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczatt	4,87	
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczatt	4	
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczatt	4	
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczatt	4	
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczatt	4,87	
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczatt	4	
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczatt	4,87	
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczatt	4	
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczatt	6,01	
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczatt	6,01	
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczatt	6,01	
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4	
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4	
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4	
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4	
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczatt	4	
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	85,88	90,17	102,92	97,66	ryczatt	9,26	
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczatt	9,05	
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	115,35	121,1	2	133,87	97,66	ryczatt	40,21
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	115,35	121,1	2	133,87	97,66	ryczatt	40,21
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	115,35	121,1	2	133,87	97,66	ryczatt	40,21
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin							

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurto wa brutto	Cena detalicz na	Wyso kość limitu finansowa nia	Poziom odpłatno ści	Wysoko ść do płaty świadczeniobi orcy
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	203,52	213,7	230,41	178,86	30%	105,21
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	320,76	336,8 181,4	357,72	357,72	30%	107,32
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	172,8	4 181,4	198,15	178,86	30%	72,95
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	172,8	4	198,15	178,86	30%	72,95
Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	481,14	505,2	530,33	530,33	30%	159,1
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina						
Avamina, tabl. powł., 500 mg	2,86	3	4,18	3,76	ryczatt	3,62
Avamina, tabl. powł., 500 mg	5,62	5,9	8,17	7,51	ryczatt	3,86
Avamina, tabl. powł., 850 mg	4,47	4,69	6,69	6,39	ryczatt	3,5
Avamina, tabl. powł., 850 mg	9,55	10,03	13,53	12,78	ryczatt	3,95
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	5,5	5,78	8,05	7,51	ryczatt	3,74
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	11,23	11,79	15,65	15,03	ryczatt	3,82
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	5,62	5,9	8,17	7,51	ryczatt	3,86
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	8,42	8,84	12	11,27	ryczatt	3,93
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	7,99	8,39	11,89	11,89	ryczatt	3,2
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	11,99	12,59	17,1	17,1	ryczatt	4,08
Formetic, tabl. powł., 500 mg	3,24	3,4	4,58	3,76	ryczatt	4,02
Formetic, tabl. powł., 500 mg	6,48	6,8	9,07	7,51	ryczatt	4,76
Formetic, tabl. powł., 500 mg	8,58	9,01	12,16	11,27	ryczatt	4,09
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	5,67	5,95	8,22	7,51	ryczatt	3,91
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	11,88	12,47	16,33	15,03	ryczatt	4,5
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	17,15	18,01	23,05	22,54	ryczatt	5,31
Formetic, tabl. powł., 850 mg	4,75	4,99	6,99	6,39	ryczatt	3,8
Formetic, tabl. powł., 850 mg	9,5	9,98	13,48	12,78	ryczatt	3,9
Formetic, tabl. powł., 850 mg	14,58	15,31	19,82	19,16	ryczatt	4,74
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	9,55	10,03	13,53	12,78	ryczatt	3,95
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	5,71	6	8,27	7,51	ryczatt	3,96
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	3,99	4,19	5,37	3,76	ryczatt	4,81

Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2
- analiza problemu de cyzyjne go

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurto wa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowa nia	Poziom odpłatno ści	Wysokość dopłaty świadczeniobi orcy
Glucophage 850 mg, tabl powl, 850 mg	5,72	6,01	8	6,39	ryczatt	4,81
Glucophage XR, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	11,77	12,36	14,13	5,64	ryczatt	11,69
Glucophage XR, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	23,64	24,82	27,97	11,27	ryczatt	19,9
Glucophage XR, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	7,87	8,26	9,44	3,76	ryczatt	8,88
Glucophage XR, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15,76	16,55	18,82	7,51	ryczatt	14,51
Glucophage XR, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	31,53	33,11	36,97	15,03	ryczatt	25,14
Metfogamma 1000, tabl powl., 1000 mg	5,4	5,67	7,94	7,51	ryczatt	3,63
Metfogamma 850, tabl powl, 850 mg	4	4,2	6,2	6,2	ryczatt	3,2
Metformax 1000, tabl powl., 1000 mg	5,72	6,01	8,27	7,51	ryczatt	3,96
Metformax 1000, tabl powl., 1000 mg	11,39	11,96	15,82	15,03	ryczatt	3,99
Metformax 1000, tabl powl., 1000 mg	16,96	17,81	22,85	22,54	ryczatt	5,11
Metformax 1000, tabl powl., 1000 mg	22,14	23,25	29,29	29,29	ryczatt	6,4
Metformax 500, tabl., 500 mg	3,4	3,57	4,75	3,76	30%	2,12
Metformax 500, tabl., 500 mg	3,4	3,57	4,75	3,76	ryczatt	4,19
Metformax 500, tabl., 500 mg	5,71	6	8,27	7,51	30%	3,01
Metformax 500, tabl., 500 mg	5,71	6	8,27	7,51	ryczatt	3,96
Metformax 850, tabl., 850 mg	5,29	5,55	7,55	6,39	ryczatt	4,36
Metformax 850, tabl., 850 mg	9,71	10,2	13,7	12,78	ryczatt	4,12
Metformax SR 500, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	7,88	8,27	9,45	3,76	ryczatt	8,89
Metformax SR 500, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15,61	16,39	18,66	7,51	ryczatt	14,35
Metformax SR 500, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	23,38	24,55	27,7	11,27	ryczatt	19,63
Metformin Bluefish, tabl powl, 500 mg	2,05	2,15	3,33	3,33	ryczatt	3,2
Metformin Bluefish, tabl powl, 850 mg	3,02	3,17	5,18	5,18	ryczatt	3,2
Metformin Bluefish, tabl powl, 1000 mg	4,05	4,25	6,53	6,53	ryczatt	3,2
Metformin Galena, tabl., 500 mg	2,81	2,95	4,13	3,76	ryczatt	3,57
Metformin Galena, tabl., 850 mg	4,75	4,99	6,99	6,39	ryczatt	3,8
Metifor, tabl., 500 mg	2,81	2,95	4,13	3,76	ryczatt	3,57
Siofor 1000, tabl powl, 1000 mg	5,62	5,9	8,17	7,51	ryczatt	3,86
Siofor 1000, tabl powl, 1000 mg	11,23	11,79	15,65	15,03	ryczatt	3,82
Siofor 1000, tabl powl, 1000 mg	16,85	17,69	22,73	22,54	ryczatt	4,99

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurto wa brutto	Cena detalicz na	Wyso kość limitu finansowa nia	Poziom odpłatno ści	Wysoko ść dopłaty świadczeniobi orcy
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	22,46	23,58	29,62	29,62	ryczatt	6,4
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	8,42	8,84	12	11,27	ryczatt	3,93
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	3,24	3,4	4,58	3,76	ryczatt	4,02
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	5,62	5,9	8,17	7,51	ryczatt	3,86
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	11,23	11,79	15,65	15,03	ryczatt	3,82
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	14,32	15,04	19,55	19,16	ryczatt	4,47
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	4,77	5,01	7,01	6,39	ryczatt	3,82
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	9,45	9,92	13,43	12,78	ryczatt	3,85
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	19,09	20,04	25,55	25,55	ryczatt	5,44
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika						
Diabrezide, tabl., 80 mg	9,18	9,64	11,3	5,49	ryczatt	9,01
Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	14,15	14,86	17,23	8,23	ryczatt	12,2
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	21,55	22,63	25	8,23	ryczatt	19,97
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	21,38	22,45	24,82	8,23	ryczatt	19,79
Diazidan, tabl., 80 mg	13,82	14,51	16,89	8,23	ryczatt	11,86
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	14,42	15,14	17,51	8,23	ryczatt	12,48
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	21,6	22,68	25,99	12,35	ryczatt	18,44
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	14,42	15,14	17,51	8,23	ryczatt	12,48
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	28,84	30,28	34,27	16,46	ryczatt	24,21
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	25,91	27,21	31,2	16,46	ryczatt	21,14
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	12,96	13,61	15,98	8,23	ryczatt	10,95
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	19,44	20,41	23,72	12,35	ryczatt	16,17
Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	14,26	14,97	17,34	8,23	ryczatt	12,31
Amaryl 1, tabl., 1 mg	4,61	4,84	6,09	4,12	ryczatt	5,17
Amaryl 2, tabl., 2 mg	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczatt	5,5
Amaryl 3, tabl., 3 mg	12,96	13,61	16,92	12,35	ryczatt	9,37
Amaryl 4, tabl., 4 mg	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczatt	6,4
Avaron, tabl., 1 mg	3,19	3,35	4,6	4,12	ryczatt	3,68
Avaron, tabl., 2 mg	6,75	7,09	9,45	8,23	ryczatt	4,42

Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2
- analiza problemu de cyzyjne go

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurto wa brutto	Cena detalicz na	Wysokość limitu finansowa nia	Poziom odpłatno ści	Wysokość dopłaty świadczeniobi orcy
Avaron, tabl, 3 mg	9,99	10,49	13,8	12,35	ryczatt	6,25
Avaron, tabl, 4 mg	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczatt	8,56
Diaril, tabl, 1 mg	4,1	4,31	5,56	4,12	ryczatt	4,64
Diaril, tabl, 2 mg	6,7	7,04	9,41	8,23	ryczatt	4,38
Diaril, tabl, 3 mg	9,61	10,09	13,4	12,35	ryczatt	5,85
Diaril, tabl, 4 mg	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczatt	6,4
Glibetic 1 mg, tabl, 1 mg	3,89	4,08	5,33	4,12	ryczatt	4,41
Glibetic 2 mg, tabl, 2 mg	7,86	8,25	10,62	8,23	ryczatt	5,59
Glibetic 3 mg, tabl, 3 mg	11,56	12,14	15,45	12,35	ryczatt	7,9
Glibetic 4 mg, tabl, 4 mg	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczatt	8,45
Glidiamid, tabl, 2 mg	6,64	6,97	9,34	8,23	ryczatt	4,31
Glidiamid, tabl, 4 mg	13,35	14,02	18,01	16,46	ryczatt	7,95
GlimeHexal 1, tabl, 1 mg	3,24	3,4	4,65	4,12	ryczatt	3,73
GlimeHexal 2, tabl, 2 mg	6,48	6,8	9,17	8,23	ryczatt	4,14
GlimeHexal 3, tabl, 3 mg	9,72	10,21	13,52	12,35	ryczatt	5,97
GlimeHexal 4, tabl, 4 mg	12,96	13,61	17,6	16,46	ryczatt	7,54
GlimeHexal 6, tabl, 6 mg	20,52	21,55	26,79	24,69	ryczatt	11,7
Glimepiride Accord, tabl, 1 mg	2,48	2,6	3,85	3,85	ryczatt	3,2
Glimepiride Accord, tabl, 2 mg	4,97	5,22	7,59	7,59	ryczatt	3,2
Glimepiride Accord, tabl, 3 mg	7,18	7,54	10,85	10,85	ryczatt	4,8
Glimepiride Accord, tabl, 4 mg	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczatt	6,4
Glimepiride Genoptim, tabl, 1 mg	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczatt	3,2
Glimepiride Genoptim, tabl, 2 mg	5,44	5,71	8,08	8,08	ryczatt	3,2
Glimepiride Genoptim, tabl, 3 mg	8,1	8,51	11,82	11,82	ryczatt	4,8
Glimepiride Genoptim, tabl, 4 mg	10,8	11,34	15,33	15,33	ryczatt	6,4
Glitoprel, tabl, 1 mg	3,12	3,28	4,53	4,12	ryczatt	3,61
Glitoprel, tabl, 2 mg	5,69	5,97	8,34	8,23	ryczatt	3,31
Glitoprel, tabl, 3 mg	8,61	9,04	12,35	12,35	ryczatt	4,8
Glitoprel, tabl, 4 mg	11,56	12,14	16,13	16,13	ryczatt	6,4
Pemidal, tabl, 2 mg	6,91	7,26	9,63	8,23	ryczatt	4,6

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurto wa brutto	Cena detalicz na	Wyso kość limitu finansowa nia	Poziom odpłatno ści	Wysoko ść dopłaty świadczeniobi orcy
Pemidal, tabl, 3 mg	10,37	10,89	14,2	12,35	ryczatt	6,65
Pemidal, tabl, 4 mg	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczatt	8,45
Symglic, tabl, 1 mg	3,02	3,17	4,43	4,12	ryczatt	3,51
Symglic, tabl, 2 mg	5,7	5,99	8,36	8,23	ryczatt	3,33
Symglic, tabl, 3 mg	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczatt	4,8
Symglic, tabl, 6 mg	17,82	18,71	23,95	23,95	ryczatt	9,6
Symglic, tabl, 4 mg	10,8	11,34	15,33	15,33	ryczatt	6,4
Glipizide BP, tabl, 5 mg	5,35	5,62	6,87	4,12	ryczatt	5,95
17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza						
Adeksa, tabl, 50 mg	5,19	5,45	7,55	7,15	30%	2,55
Adeksa, tabl, 100 mg	10,15	10,66	14,29	14,29	30%	4,29
Glucobay 100, tabl, 100 mg	13,28	13,94	17,57	14,29	30%	7,57
Glucobay 50, tabl, 50 mg	10,26	10,77	12,87	7,15	30%	7,87
Glucobay 50, tabl, 50 mg	32,94	34,59	39,29	21,44	30%	24,28
85.0. Hormony trzustki - glukagon						
Glucagen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	51,82	54,41	64,35	64,35	ryczatt	3,2

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	15
Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.....	21
Tab. 3. Powikłania cukrzycowe.....	24
Tab. 4. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych.....	26
Tab. 5. Charakterystyka chorych z cukrzycą (Witek 2012).....	27
Tab. 6. Insuliny ludzkie i ich analogi.....	37
Tab. 7. Insuliny ludzkie i ich analogi.....	37
Tab. 8. Umieszczenie liraglutynu jako agonisty receptora GLP-1 w wytycznych.....	56
Tab. 9. Warunki refundacji liraglutynu w wybranych krajach, stan na 06.2016 r. i 04.2017 r.	58
Tab. 10. Średnia liczba opakowań liraglutynu stosowanych przez 1 chorego w ciągu roku.....	63
Tab. 11. Przewidywana liczba sprzedanych opakowań liraglutynu i szacowana liczebność populacji w kolejnych latach na podstawie danych sprzedażowych.....	63
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	64
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	65
Tab. 14. Działania niepożądane zidentyfikowane w fazie III długoterminowych kontrolowanych badań i zgłoszenia spontaniczne (po wprowadzeniu produktu do obrotu).	69
Tab. 15. Wskazania refundacyjne w krajach UE i EFTA, w których liraglutyd objęty jest finansowaniem ze środków publicznych.....	72
Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.....	75
Tab. 17. Wnioskowane wskazanie.....	75
Tab. 18. Kalkulacja cen dla liraglutynu.....	76
Tab. 19. Wnioskowana cena preparatu Victoza®.....	77
<hr/>	
Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla Victoza, stan na 06.04.2017.....	79
Tab. 23. Wyniki porównania insuliny glargine z insuliną detemir i insuliną NPH (rekomendacja AOTMiT).	87
Tab. 24. Wybór komparatorów dla liraglutynu.....	88
Tab. 25. Dostępne badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie liraglutynu.....	90
Tab. 26. Zestawienie danych dotyczących insuliny glargine.....	91
Tab. 27. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego - insulina glargine.....	93
Tab. 28. Zestawienie danych dotyczących insuliny NPH.....	94
Tab. 29. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego - insulina izofanowa (NPH).....	96
Tab. 30. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.....	97
Tab. 31. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	117

Spis rycin

Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy	19
Ryc. 2. Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w kolejnych miesiącach.....	61
Ryc. 3. Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w kolejnych latach od wprowadzenia finansowania.....	61
Ryc. 4. Średni udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w krajach o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji liraglutytu w kolejnych latach.....	62
Ryc. 5. Przewidywana liczba sprzedanych opakowań leków o kodzie ATC A10 w Polsce (ekstrapolacja logarytmiczna).....	62

Spis ilustracji

Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy	19
Ryc. 2. Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w kolejnych miesiącach.....	61
Ryc. 3. Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w kolejnych latach od wprowadzenia finansowania.	61
Ryc. 4. Średni udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w krajach o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji liraglutylu w kolejnych latach.....	62
Ryc. 5. Przewidywana liczba sprzedanych opakowań leków o kodzie ATC A10 w Polsce (ekstrapolacja logarytmiczna).....	62

Piśmiennictwo

¹ World Health Organization. About Diabetes.

http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html [stan na: 03.04.2017 r.].

² Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farm Pol 2009;65(6):425-38.

http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [stan na: 05.04.2017 r.].

³ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

⁴ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

⁵ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79.

⁶ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):140-9.

⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [stan na: 07.04.2017 r.].

⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [stan na: 07.04.2017 r.].

⁹ World Health Organization. About Diabetes.

http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html [stan na: 05.04.2017 r.].

¹⁰ Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999).

<http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=1161&tc=711FCE3BD2D9F683E223CC980CE764EE#defin>
[stan na: 05.04.2017 r.].

¹¹ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-107 www.icd10.pl/ [stan na: 05.04.2017 r.].

¹² Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.

¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [stan na: 05.04.2017 r.].

¹⁴ Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farm Pol 2009;65(6):425-38.

http://www.pfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [stan na: 05.04.2017 r.].

¹⁵ Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). Farmacja Współczesna 2009; 2:36-41.

http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf [stan na: 05.04.2017 r.].

¹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Przejrzystości. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine).

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_88_130318_stanowisko_51_Lantus_wklady.pdf [stan na: 05.04.2017 r.].

¹⁷ Courtenay M, Carrier J, Bodman S (2015) Medicines adherence in people with diabetes and disability, and the role of insulin delivery devices. Journal of Diabetes Nursing 19: 294-9.

¹⁸ Shahbazian H, Rezaei I. Diabetic kidney disease; review of the current knowledge. J Renal Inj Prev 2013; 2(2): 73-80. DOI: 10.12861/jrip.2013.24.

¹⁹ Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.

²⁰ Kutra B. Niedocukrzenie (hipoglikemia). Medycyna Praktyczna.

<http://cukrzyca.mp.pl/sytuacje-szczegolne/show.html?id=65984> [stan na: 07.04.2017 r.].

²¹ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352:837-53.

²² Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? Choroby Serca i Naczyń 2010;7(3):118-25.

²³ Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. Medycyna Praktyczna 2004;1:129-37.
<http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [stan na: 07.04.2017 r.].

- ²⁴ Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych- dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2-„Inertia Preventiva”. *Medycyna Metaboliczna*. 2010;14(1):43-8.
- ²⁵ Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002;3(4):181-5.
- ²⁶ International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Seventh edition. 2015.
- ²⁷ *Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej, Warszawa, 2000.*
- ²⁸ International Diabetes Federation. http://apps.who.int/diabetes/country-profiles/pol_en.pdf?ua=1 [stan na: 07.02.2017 r.].
- ²⁹ Główny Urząd Statystyczny, *Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2015 r.* www.gus.gov.pl [stan na: 07.02.2017 r.]
- ³⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Przejrzystości. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_88_130318_stanowisko_51_Lantus_wklady.pdf [stan na: 07.02.2017 r.].
- ³¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Przejrzystości. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulinum glargine) (insulinum glargine). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/REK/RP_65_2016_Tresiba.pdf [stan na: 07.02.2017 r.].
- ³² Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy*. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- ³³ Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/01/polska---01.30.pdf> [stan na: 04.04.2017].
- ³⁴ <https://www.idf.org/webdata/docs/idf-europe/Coun-13-country%20report%20for%20POLAND%20pub.pdf>. Country Report for Poland; Cristian Andriciu, Organizational Development Officer International Diabetes Federation European Region [stan na: 04.04.2017].
- ³⁵ Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Grylewicz B. J, Sielicki P. *Cukrzyca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014*
- ³⁶ National Institute for Health and Care Excellence, *Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]*. December 2015, <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/About-this-guideline> [stan na: 07.04.2017 r.].
- ³⁷ National Institute for Health and Care Excellence. *Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/algorithm-for-blood-glucose-lowering-therapy-in-adults-with-type-2-diabetes-2185604173> [stan na: 07.04.2017 r.].
- ³⁸ NICE clinical guideline 87. *Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes*. May 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf> [stan na: 15.01.2017 r.].

- ³⁹ NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes. May 2008.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf> [stan na: 07.04.2017 r.].
- ⁴⁰ National Institute for Health and Care Excellence. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes NICE technology appraisal guidance 248. NICE 2012.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13670/58205/58205.pdf> [stan na: 07.04.2017 r.].
- ⁴¹ National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 203. NICE 2010.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13248/51259/51259.pdf> [stan na: 07.04.2017 r.].
- ⁴² Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2017). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Diabetologia Kliniczna ISSN 2451-0971. 2017, tom 3, Suplement A.
- ⁴³ International Diabetes Federation, 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/guidelines> [stan na: 26.02.2017 r.].
- ⁴⁴ International Diabetes Federation, 2013. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/guidelines> [stan na: 26.02.2017 r.].
- ⁴⁵ International Diabetes Federation. Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes> [stan na: 07.02.2017 r.].
- ⁴⁶ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.
- ⁴⁷ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
- ⁴⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39 Suppl 1:S1-119.
- ⁴⁹ Qaseem, A., Humphrey, LL., Sweet, D.E., et al. (2012). Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 156:218-231.
- ⁵⁰ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2013). Management of diabetes. A national clinical guideline, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> xxx.
- ⁵¹ Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl1):S1-S212.
http://guidelines.diabetes.ca/App_Themes/CDACPG/resources/cpg_2013_full_en.pdf [stan na: 07.02.2017 r.].
- ⁵² Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2016 Update, 2013 Guidelines. http://guidelines.diabetes.ca/browse/chapter13_2016 [stan na: 07.02.2017 r.].
- ⁵³ ██████████ Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, czerwiec 2017.
-

⁵⁴ NICE technology appraisal guidance 203. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. http://www.sefap.it/servizi_lineeguida_201011/51259.pdf [stan na: 20.02.2017 r.]

⁵⁵ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Victoza®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf [stan na: 07.04.2017 r.]

⁵⁶ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na: 24.03.2017 r.]

⁵⁷ ██████████ Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2017.

⁵⁸ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. Warszawa, dnia 9 września 2016 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456&min=1> [stan na: 04.01.2017 r.]

⁵⁹ SMC. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/585_09_liraglutide__Victoza_/liraglutide_Victoza_ [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶⁰ SMC. Liraglutide (Victoza). https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1044_15_liraglutide_Victoza/liraglutide_Victoza [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶¹ All Wales Medicines Strategy Group. liraglutide (Victoza®). 2015. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1395> [stan na: 15.03.2017 r.]

⁶² HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_900484/fr/victoza?xtmc=&xtr=2 [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶³ HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027904/fr/victoza-liraglutide-antidiabetique [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶⁴ HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027892/fr/victoza?xtmc=&xtr=3 [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶⁵ PBAC. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/positive-recommendations> [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶⁶ CEDAC. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete-Victoza-September-30-2011.pdf [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶⁷ Hertfordshire Medicines Management Committee. 2010. [http://hertsvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Liraglutide%20for%20Type%20%20Diabetes%20Mellitus%20-%20201011\(HMMC\).pdf](http://hertsvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Liraglutide%20for%20Type%20%20Diabetes%20Mellitus%20-%20201011(HMMC).pdf) [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶⁸ Danish Medicines Agency. Minutes of Reimbursement Committee, meeting no. 320. <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/reimbursement/reimbursement-committee/minutes/minutes-of-reimbursement-committee-meeting-no-320> [stan na: 01.04.2017 r.]

⁶⁹ 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

żywnościowe go, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.

⁷⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48).

⁷¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [stan na: 07.04.2017 r.].

⁷² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [stan na: 07.04.2017 r.].

⁷³ Jaros P, Rogóź A, Ryś P. Analiza kliniczna liraglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2. Kraków, grudzień 2009. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

⁷⁴ Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktami zawierającymi rosiglitazon (Avandia®, Avandamet® i Avaglim®) na rynkach Unii Europejskiej. GlaxoSmithKline 2010. <http://www.urpl.gov.pl/informacje-i-ogloszenia/komunikat-o-zawieszeniu-pozwolenia-na-dopuszczenie-do-obrotu-produktow-leczniczych-zawierajacych-rosiglitazon> [stan na: 13.03.2017 r.].

⁷⁵ Marre M., Shaw J., Brandle M., Bebakar W.M., Kamaruddin N.A., Strand J., et al.: Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-78.

⁷⁶ Nauck M., Frid A., Hermansen K., Shah N.S., Tankova T., Mitha I.H., et al.: Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabet Care* 2009;32:84-90.

⁷⁷ Garber A., Henry R., Ratner R., Garcia-Hernandez P.A., Rodriguez-Pattzi H., Olvera-Alvarez I., Hale P.M., Zdravkovic M., Bode B.: LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.

⁷⁸ Zinman B., Gerich J., Buse J.B., Lewin A., Schwartz S., Raskin P., Hale P.M., Zdravkovic M., Blonde L.: LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in

combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diab Care* 2009;32:1224-30.

⁷⁹ Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O., Sethi B.K., Lalic N., Antic S., et al.: Liraglutide versus insulin glargine as add-on to metformin and a sulphonylurea in type 2 diabetes. A randomized controlled trial (LEAD+5 met + SU). *Diabetologia* 2009.

⁸⁰ Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Brett J.H., et al.: Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.

⁸¹ Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Schernthaner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):117-24.

⁸² Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010 Apr 24;375(9724):1447-56.

⁸³ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf [stan na: 07.04.2017 r.].

⁸⁴ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf [stan na: 07.04.2017 r.].

⁸⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej.
<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/strona-glowna> [stan na: 07.04.2017 r.].

⁸⁶ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

⁸⁷ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

⁸⁸ Sieradzki J i in. *Cukrzyca*. Via Medica 2006;tom I, wydanie I.

⁸⁹ Narkiewicz K i in. *Diabetokardiologia*. Medycyna Praktyczna 2004(94):30-3.

⁹⁰ Yudkin JS, Eggleston EM. 'Hard', 'soft' and 'surrogate' endpoints in diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2013;67(4):295-7.