



Semaglutyd (Ozempic[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Klasyfikacja.....	11
2.1.2 Etiologia i patogenezę	12
2.1.3 Rozpoznawanie.....	12
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	14
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	18
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	24
2.1.6.1 Leczenie farmakologiczne - doustne	25
2.1.6.2 Leczenie farmakologiczne - inkretynowe.....	26
2.1.6.3 Leczenie farmakologiczne - skojarzone.....	27
2.1.6.4 Leczenie farmakologiczne - insulinoterapia	27
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	29
2.1.7.1 Wytyczne NICE 2016	29
2.1.7.2 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2018)	31
2.1.7.3 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2017).....	33
2.1.7.4 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2018).....	36
2.1.7.5 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2018)	38
2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2017)	39
2.1.7.7 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017)	39
2.1.7.8 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2018)	40
2.1.7.9 Podsumowanie.....	43
2.1.8 Wybór populacji docelowej	45
2.1.8.1 Liczebność populacji docelowej	45
3 Interwencja	55
3.1 Charakterystyka interwencji	55
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	58
3.1.2 Przeciwwskazania.....	58
3.1.3 Przedawkowanie	58
3.1.4 Działania niepożądane	59
3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	61

3.2.1	Warunki refundacji dla semaglutylidu.....	62
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	63
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOT/NT.....	66
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	81
3.2.5	Refundowane technologie medyczne.....	83
3.3	Komparatory.....	84
3.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	84
3.3.1.1	Insulina NPH.....	88
3.3.1.1.1	Status rejestracyjny komparatora.....	89
3.3.1.1.2	Przeciwwskazania.....	90
3.3.1.1.3	Przedawkowanie.....	90
3.3.1.1.4	Działania niepożądane.....	90
3.3.1.2	Insulina glargine.....	93
3.3.1.2.1	Status rejestracyjny komparatora.....	94
3.3.1.2.2	Przeciwwskazania.....	94
3.3.1.2.3	Przedawkowanie.....	94
3.3.1.2.4	Działania niepożądane.....	95
4	Efekty zdrowotne.....	98
5	Rodzaj i jakość dowodów.....	101
6	Podsumowanie.....	102
7	Aneks.....	104
7.1	Refundowane technologie medyczne.....	104
	Spis rysunków.....	118
	Spis tabel.....	119
	Bibliografia.....	121

Wykaz skrótów i akronimów

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	wskaźnik 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	glargina
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 peroksisomów typu gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SEM	semaglutyd
SUL	pochodne sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TZD	pochodne tiazolidynodionu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych.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 insulinopomocność.^{4,5,6}

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 2018**.³⁷ Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie.³⁷ 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.^{56,56} Należy dodatkowo podkreślić, iż główny cel 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 **wytocznymi NICE 2016** do monitorowania choroby powinna zaliczać się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta.³¹

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w najnowszym raporcie Ministerstwa Zdrowia pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych” liczbę chorych na cukrzycę w 2014 roku oszacowano na około 1,45 miliona.²⁵ Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna wskazuje, iż w 2017 roku w Polsce na cukrzycę typu 2 chorowało łącznie 2,24 miliona osób.¹⁸ **Zgodnie z danymi NFZ z lat 2010-2015, liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 w kolejnych latach kształtowała się na poziomie od 1,5 mln do 1,6 mln chorych,^{8,21} natomiast zgodnie z danymi NFZ z lat 2015-2016 - na poziomie od 1,9 mln do 2,0 mln chorych.^{22,23} Dane NFZ są niespójne (rok 2015), jednak należy przyjąć, że najnowsze dane są najbardziej wiarygodne. Z perspektywy płatnika wartości te mogą aktualnie stanowić najbardziej wiarygodne źródło informacji na temat liczby chorych z cukrzycą typu 2. 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.**

Wytoczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, **umiejscawiają leki z grupy GLP-1, do których należy semaglutyd, 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) wyłączaających możliwość

stosowania u chorego SUL, rozważane są pozostałe opcje terapeutyczne, w tym GLP-1. Skojarzenie MET i SUL stosowane jest u prawie połowy chorych zgodnie z wynikami badania Witek 2012 (tj. 48%) - pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009 (patrz rozdz. 2.1.5).²⁴ 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 PTD 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 sulfonylomocznika, inhibitory α -glikozydazy (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 Ozempic® (semaglutyd) **nie jest objęty refundacją**.

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego semaglutyd można stosować w szerszej populacji aniżeli zdefiniowana na potrzeby niniejszego raportu HTA, tj. u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym: w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Zawężenie populacji docelowej do wybranej grupy chorych (jak zdefiniowano powyżej) znajduje swoje uzasadnienie zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne.

W najnowszych wytycznych ADA/EASD 2018 wskazano miejsce semaglutydu w procesie terapeutycznym osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Zgodnie z zaleceniami ADA/EASD 2018 w procesie wyboru opcji terapeutycznych cukrzycy typu 2 należy wziąć pod uwagę historię chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową zalecane jest stosowanie analogu receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 o udowodnionym korzystnym klinicznie działaniu w zakresie układu sercowo-naczyniowego, co definiowane jest jako redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród analogów receptora GLP-1 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych wymieniane są liraglutyd, **semaglutyd** i exenatyd o przedłużonym uwalnianiu.

Inhibitor α -glikozydaz 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 semaglutyd. Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla semaglutydu.

Spośród pozostałych wymienionych w wytycznych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu 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 semaglutylu 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 długo działające (LAA) - aktualnie objęte refundacją w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych nieskutecznie leczonych insuliną NPH. Zgodnie z zaleceniami analogii długodziałające stanowią opcje równorzędne dla insuliny NPH, a zgodnie z rekomendacją AOTMiT dla insuliny glargine - co najmniej równorzędne.⁵²**

Analiza danych klinicznych dla semaglutylu wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na bezpośrednie porównanie skuteczności semaglutylu 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 2,⁵² insulinę glargine uwzględniono w grupie komparatorów dla semaglutylu.**

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 2,⁵² insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią dla leku detemir. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutylu i insuliny detemir, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawione dla bezpośredniego porównania semaglutylu 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 2,⁵² insulina glargine związana jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutylu i insuliny NPH, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania semaglutylu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH.

Podsumowując, przyjęto założenia, zgodnie z rekomendacją AOTMiT⁵² o większej skuteczności insuliny glargine od insuliny NPH oraz o porównywalnej skuteczności insuliny glargine z insuliną detemir. Wyższość kliniczna semaglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania semaglutylu (Ozempic®, ██████████) 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 oraz z wysokim ryzykiem sercowo-

naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	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 kg/m ² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).
Interwencja (I)	Semaglutyd (Ozempic®, ██████████)
Komparator bezpośredni (C)	Insulina NPH Insulina glargine
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • Kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> o poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o odsetek pacjentów z HbA1c <7%; o odsetek pacjentów z HbA1c \leq6%; o odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. • Masa ciała <ul style="list-style-type: none"> o zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej; o zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej; o zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o \geq5%; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o \geq10%. • Wpływ na układ sercowo-naczyniowy <ul style="list-style-type: none"> o poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom inhibitora aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej. • Gospodarka lipidowa <ul style="list-style-type: none"> o poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej.

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia <ul style="list-style-type: none"> o ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2; o ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DT5Q. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane łącznie; • Poważne zdarzenia niepożądane łącznie; • Śmiertelne zdarzenia niepożądane łącznie; • Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie; • Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • Hipoglikemia; • Zdarzenia niepożądane układu serowo-naczyniowego; • Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów; • Inne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (5)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych semaglutylu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania semaglutylu w cukrzycy typu 2:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

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 problemu 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.^{1,2}

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, w skrócie NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych.¹ 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 wskutek insulinooporności potrzeb organizmu. Po pewnym czasie jej wydzielanie spada w wyniku zniszczenia nadmiernie obciążonych komórek β wysepek Langerhansa.

2.1.1 Klasyfikacja

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10:³

- 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:⁴

- 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.⁵

Wyróżnić można cztery typy cukrzycy:⁴

- 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

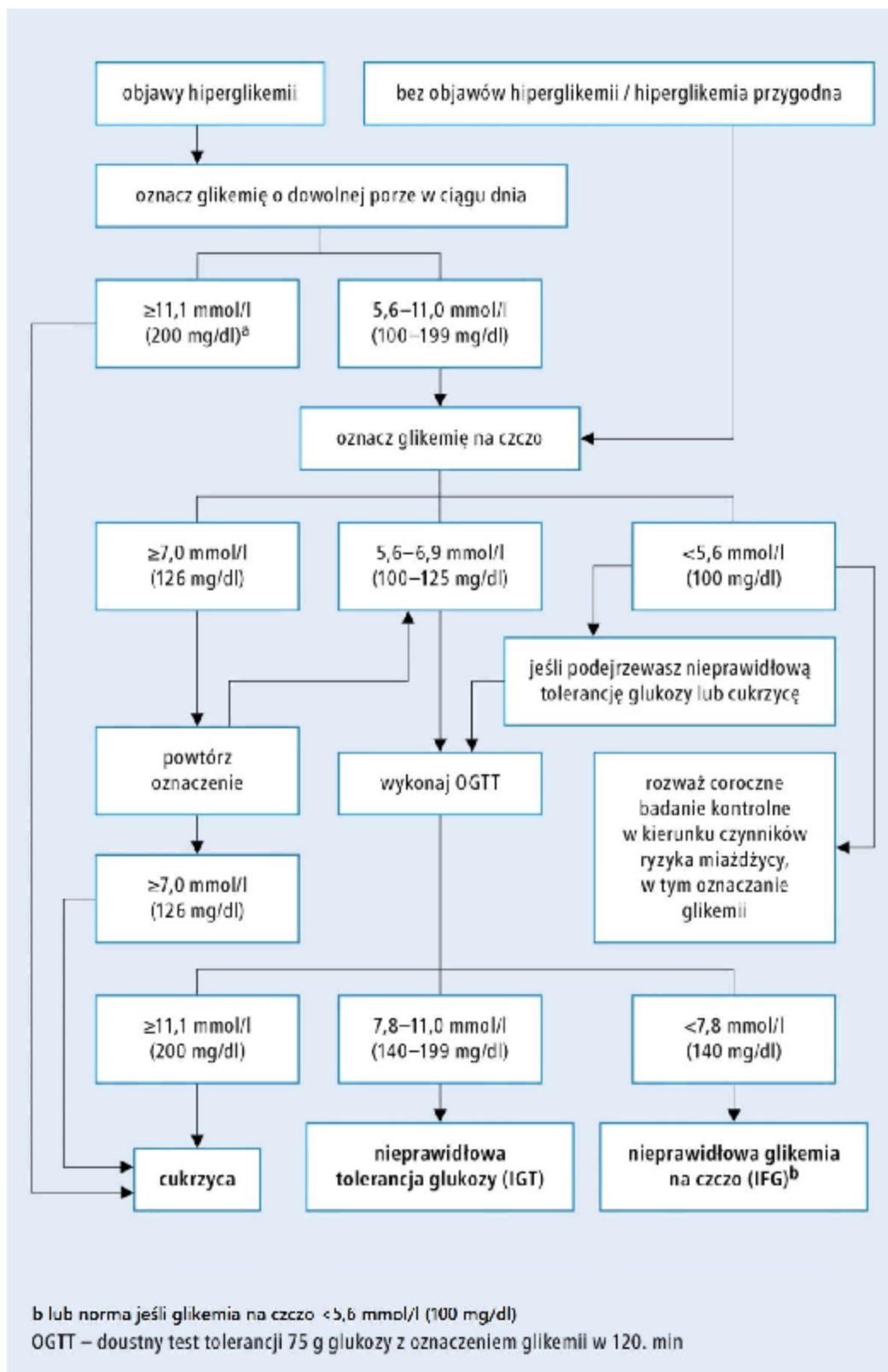
Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii istotnie różnią się w zależności od typu cukrzycy. Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem autoimmunologicznym. W wyniku nieprawidłowej reakcji immunologicznej dochodzi do nadmiernego 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 w cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy. 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.^{4,5,6}

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 u pacjentów z cukrzycą. 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 rozpoznanie powinno się ustalać za pomocą badań laboratoryjnych. Aktualne kryteria ustalono w dużym stopniu na podstawie ryzyka powikłań przewlekłych.⁴

Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy.⁴



2.1.4 Obraz 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:⁴

- poliuria (wielomocz),
- polidypsja (wzmoczone 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.⁴ Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2 zebrano w poniższej tabeli.

W cukrzycy typu 2 hiperglikemia zwykle nie jest na tyle nasilona, 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 brzuszego.⁴

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.⁵

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 2.⁵

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wczesnie 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. Cukrzycy mogą towarzyszyć zmiany skórne, zaburzenia ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu.⁵

Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.⁷

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
wiek pacjenta w chwili wykrycia	<20 lat	>40 lat
dynamika powstawania objawów	szybka	powolna

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
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	niedobór	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 dietą	nieskuteczne	często skuteczne
remisja	przejściowa	długotrwała

Przebieg naturalny

Przebieg naturalny cukrzycy typu 1 zależy od tempa utraty komórek B. Gwałtowne wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek B 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 intensywnej 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.

Cukrzyca typu LADA (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*) to szczególny rodzaj cukrzycy typu 1, 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.⁴

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek B. W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki B. 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 B. Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek B jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek B zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinowrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze jednak wyczerpywanie się rezerw komórek B 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.⁴

Powikłania^{5,6}

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 lat⁹], porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma, jaskra wtórna krwotoczna), nerek (nefropatia cukrzycowa prowadząca do niewydolności nerek zwykle po 20-30 latach trwania choroby¹⁰ - konieczność leczenia dializami lub przeszczepem nerki), włókien nerwowych (neuropatia cukrzycowa);⁴
- 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);⁴ 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%.¹¹

Do powikłań ostrych cukrzycy należą:⁴

- 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;¹² 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.¹³ Prawidłowa kontrola glikemii, w tym pokonanie barier psychologicznych w postaci akceptacji działań niepożądanych leczenia stanowi podstawowy cel leczenia cukrzycy.

Tab. 3. Powikłania cukrzycowe.⁴

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<ul style="list-style-type: none"> • kwasica i śpiączka ketonowa • zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny • kwasica mlekzanowa • 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.⁴ 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).¹⁴ Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.¹⁵

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.⁴

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.¹⁶

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.¹⁷

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca jest chorobą społeczną - na świecie 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 nieznana (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.⁴

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.⁴

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w 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.⁴

Report International Diabetes Federation (IDF 2017)^{18,19}

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez *International Diabetes Federation*, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2017 roku wynosiło 7,6%¹⁸ (9,1% w Europie¹⁹). Około 2,24 mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę (1 008,1 tys. stanowiła cukrzyca nierozpoznana), a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2017 roku w ww. populacji 18 096.¹⁹ Odsetek **cukrzycy typu 2** spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%, co daje średnio około 1,96 miliona osób w Polsce z tą chorobą.²⁰

Dane NFZ 2010-2015^{8,21}

Najbardziej wiarygodne dane w odniesieniu do liczby chorych z cukrzycą typu 2 w latach 2010-2015, tj. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, podano w analizach weryfikacyjnych 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 publicznie dostępnych danych NFZ z lat 2010-2015, w 2015 roku populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 1,6 mln chorych (patrz poniższa tabela).**²¹

Tab. 4. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych - lata 2010-2015.²¹

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 OT.4350.13.2016						
Rozpoznanie cukrzyca	2 500 000					
Pacjenci wymagający insulinoterapii	Ok. 25% pacjentów z cukrzycą - 625 000					

Dane NFZ 2015-2017^{22,23}

Najbardziej wiarygodne dane w odniesieniu do liczby chorych z cukrzycą typu 2 w latach 2015-2017, tj. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, podano w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla liraglutylu (Nr: OT.4350.12.2017) oraz dulaglutylu (Nr: OT.4350.11.2017). **Według najbardziej aktualnych publicznie dostępnych danych NFZ z lat 2015-2017, w 2016 roku populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 2,0 mln chorych (patrz poniższa tabela).**

Tab. 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych - lata 2015-2017.^{22,23}

Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z wg rozpoznania ICD-10:	Rok		
	2015	2016	2017 (pierwsza połowa)
E11 - Cukrzyca insulinozależna	1 899 994	1 956 594	1 648 867
Łącznie E11 - Cukrzyca insulinozależna i E66 - Otyłość	34 811	38 277	30 127
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0	10 505	12 897	11 842
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1)	5 204	6 231	5 238
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących leki z grupy limitowej 14.3	1 081	1 745	1 841
Dane eksperta na podstawie OT.4350.12.2017			
Obecna liczba chorych w Polsce	30 000		
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 000		
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Do 90% (tj. 27 000)		

Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy (Witek 2012)²⁴

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. 6. 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	
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

Parametr	Jednostka	Typ 1, N	Typ 1, wartość	Typ 2, N	Typ 2, wartość	Typ 1 i 2, N	Typ 1 i 2, wartość
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
<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”²⁵

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”.²⁵ w Polsce zapadalność rejestrowana^a dla cukrzycy w 2014 roku wynosiła 143,70 tys. osób (wskaźnik zapadalności rejestrowanej:^a 378,2 osób/100tys. ludności).

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 rejestrowanej^b, który był na poziomie 3 769,1 osób/100 tys. ludności²⁵, 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 są oddział/zakres 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).²⁵

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

^a 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.

^b 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 r.

województw. W przypadku dorosłych najwyższa wartość tego wskaźnika występowała w województwie podlaskim (8,59 tys.), a najniższa w województwie lubuskim (4,06 tys.). W przypadku dzieci najwyższa 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.²⁵

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.²⁶ 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.²⁷

Jak wskazuje Najwyższa Izba Kontroli „koszty leczenia powikłań cukrzycy są znacznie wyższe niż samej choroby - w leczeniu szpitalnym ponad trzykrotnie”.²⁸

Zgodnie z publikacją Kawalec 2004 koszty leczenia powikłań makro i mikroangiopatycznych cukrzycy poniesione przez płatnika publicznego (kasy chorych) w 2002 roku wyniosły 435,2 mln PLN w tym:

- koszty hospitalizacji z powodu powikłań makroangiopatycznych - 90,5 PLN,
- koszt hospitalizacji z powodu powikłań mikroangiopatycznych - 163,9 mln PLN,
- koszty leczenia ambulatoryjnego - 180,8 mln PLN.²⁹

Z kolei w 2016 r. koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2, oszacowane w raporcie NIK na podstawie danych NFZ, wyniosły 395,2 mln PLN (tj. ponad 3-krotnie większe od kosztów leczenia cukrzycy, które oszacowano na 122,4 mln PLN).³⁰ Ponadto zgodnie z raportem NIK największy udział w strukturze kosztów leczenia powikłań cukrzycy w ramach hospitalizacji w 2016 r. miały: choroby serca (86%), udary (11%) i zespół stopy cukrzycowej (2%).³⁰

Podsumowanie

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w najnowszym raporcie Ministerstwa Zdrowia pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych” liczbę chorych na cukrzycę w 2014 roku oszacowano na około 1,45 miliona.

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna wskazuje, iż w 2017 roku w Polsce na cukrzycę typu 2 chorowało łącznie 2,24 miliona osób.

Zgodnie z danymi NFZ z lat 2010-2015, liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 w kolejnych latach kształtowała się na poziomie od 1,5 mln do 1,6 mln chorych, natomiast zgodnie z danymi NFZ z lat 2015-2017 – na poziomie od 1,6 mln do 2,0 mln chorych. Dane NFZ są niespójne (rok 2015), jednak należy przyjąć, że najnowsze dane są najbardziej wiarygodne. Z perspektywy płatnika wartości te mogą aktualnie stanowić najbardziej wiarygodne źródło informacji na temat liczby chorych z cukrzycą typu 2. 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

Zgodnie z wytycznymi **Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 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:³⁷

- 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.³⁷

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.⁴

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.⁴

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy agoniści receptora **GLP-1 (do których należy semaglutyd)** umiejscowieni są w drugim z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 w ramach terapii doustnej skojarzonej (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią.³⁷

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 semaglutydu, natomiast w rozdz. 3.2.4 zebrano rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania semaglutydu w cukrzycy.

2.1.6.1 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 B 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 ~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).
- d) inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego 2 (**SGLT-2**), odpowiedzialnego za reabsorpcję ~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.⁴

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.⁴

Obecnie nadal pierwszym zalecanym lekiem doustnym, którego stosowanie rozpoczyna się w momencie rozpoznania choroby, jest **metformina**. Dopuszczalne jest także, zwłaszcza przy nietolerancji metforminy, rozpoczynanie terapii **pochodną sulfonilomocznika, gliptyną, flozyną lub pioglitazonem**.⁴

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.⁴

2.1.6.2 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, dulaglutyd i **semaglutyd**; 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), zwiększając wrażliwość komórek B na glukozę i zależne od glukozy wydzielanie insuliny; stosowane są doustnie.⁴

2.1.6.3 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).⁴

Jeśli glikemia nie jest dobrze wyrównana pomimo stosowania 2 leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika albo leku inkretynowego, albo inhibitora SGLT-2, albo pioglitazonu), można dołączyć trzeci lek z innej grupy.⁴

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. Korzystne 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.⁴

Insulinoterapię rozpoczyna się początkowo w 1 wstrzyknięciu jako leczenie skojarzone z metforminą (insulinoterapia prosta); następnie, jeśli nie osiąga się określonych dla danego pacjenta celów leczenia - stosuje się insulinę w ≥ 2 dawkach dziennie (insulinoterapia złożona) w skojarzeniu z metforminą, jeśli nie jest ona przeciwwskazana. Zgodnie z zaleceniami ADA/EASD (2018) możliwe jest kojarzenie insuliny podstawowej z agonistą receptora GLP-1.⁴

2.1.6.4 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.⁴

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.⁴

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.⁴

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 insuliny ludzkiej z ludzką insuliną izofanową (NPH, *neutral protamin Hagedorn*) o pośrednim czasie działania.⁴

Tab. 7. Insuliny ludzkie i ich analogi.⁴

Rodzaje insuliny i preparaty		Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
analogi insuliny	aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	lispro	15 min	40-60 min	3-5 h
insuliny krótko działające	neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
insuliny średnio długo działające	izofanowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
analogi insuliny długo działające	detemir	1,5-2 h	3(4) - 14 h	≤24 h
	glargina	1,5-2 h	bezszytowa	24 h
	degludec		bezszytowa	>48 h

Tab. 8. Mieszanki insulinowe.⁴

Rodzaje insuliny wchodzących w skład mieszanki	Zawartość insuliny szybko lub krótko działającej
insulina aspart z zawiesiną protaminową (analog insuliny) insulina aspart (analog insuliny)	30%, 50%
insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro (analog insuliny)	25%, 50%
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. bazową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem) podawaną 1xdz., które stosuje się zwykle tylko przejściowo.⁴

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.⁴

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.12.2018 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE 2015 oraz aktualizacja 2016
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2018)
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF 2017)
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2018)
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA 2018)
- Amerykańskie Kolegium Lekarzy (ACP 2017)
- Szkoła Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017)
- Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (CDA 2018)

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 aktualizację z 2016.^{31,32} Zastępują one wytyczne NICE CG87, CG66, TA 248 (eksenatyd) i TA 203 (liraglutyd).^{33,34,35,36}

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 szybko 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 HbA1c ze względu na znaczącą hipoglikemię,
 - które doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA1c,
 - 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 2018)³⁷

Zalecenia kliniczne PTD z 2018 r., dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 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 osiągana docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów.

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 skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1:

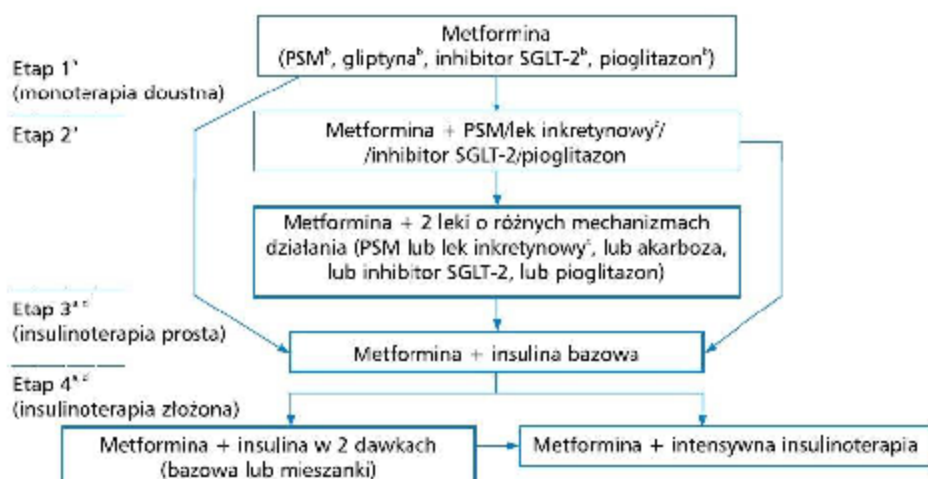
- etap 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub **agonisty receptora GLP-1**), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g;
- etap 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, **agoniści receptora GLP-1**, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-g.

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

Etap III: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Etap IV: modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, glitazonu, flozyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

Rys. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.



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 2017)^{38,39}

Poniżej przedstawiono rekomendacje Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2017 roku:

Leczenie początkowe

Monoterapia:

- Lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina. Zaleca się dostosowanie dawki w celu uzyskania najlepszej tolerancji.
- W przypadku nietolerancji metforminy należy rozważyć zastosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy, przy czym preferowane są: pochodna sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitory α-glukozydazy oraz inhibitory DPP-4.

Terapia skojarzona:

- Zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej metforminą i innym lekiem obniżającym stężenie glukozy w przypadku poziomu HbA1c 1-2% powyżej wartości docelowej.
- Preferowane jest stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2.

Terapia insuliną:

- W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 z objawami ostrej niewydolności serca zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy.

- Rozpoczęcie terapii insuliną zaleca się od zastosowania insuliny bazowej, które może być tymczasowe.
- W przypadku rozpoczęcia terapii insuliną konieczna jest nauka dostosowywania dawki, samodzielnej kontroli i postępowania podczas wystąpienia hipoglikemii.

Terapia dwulekowa:

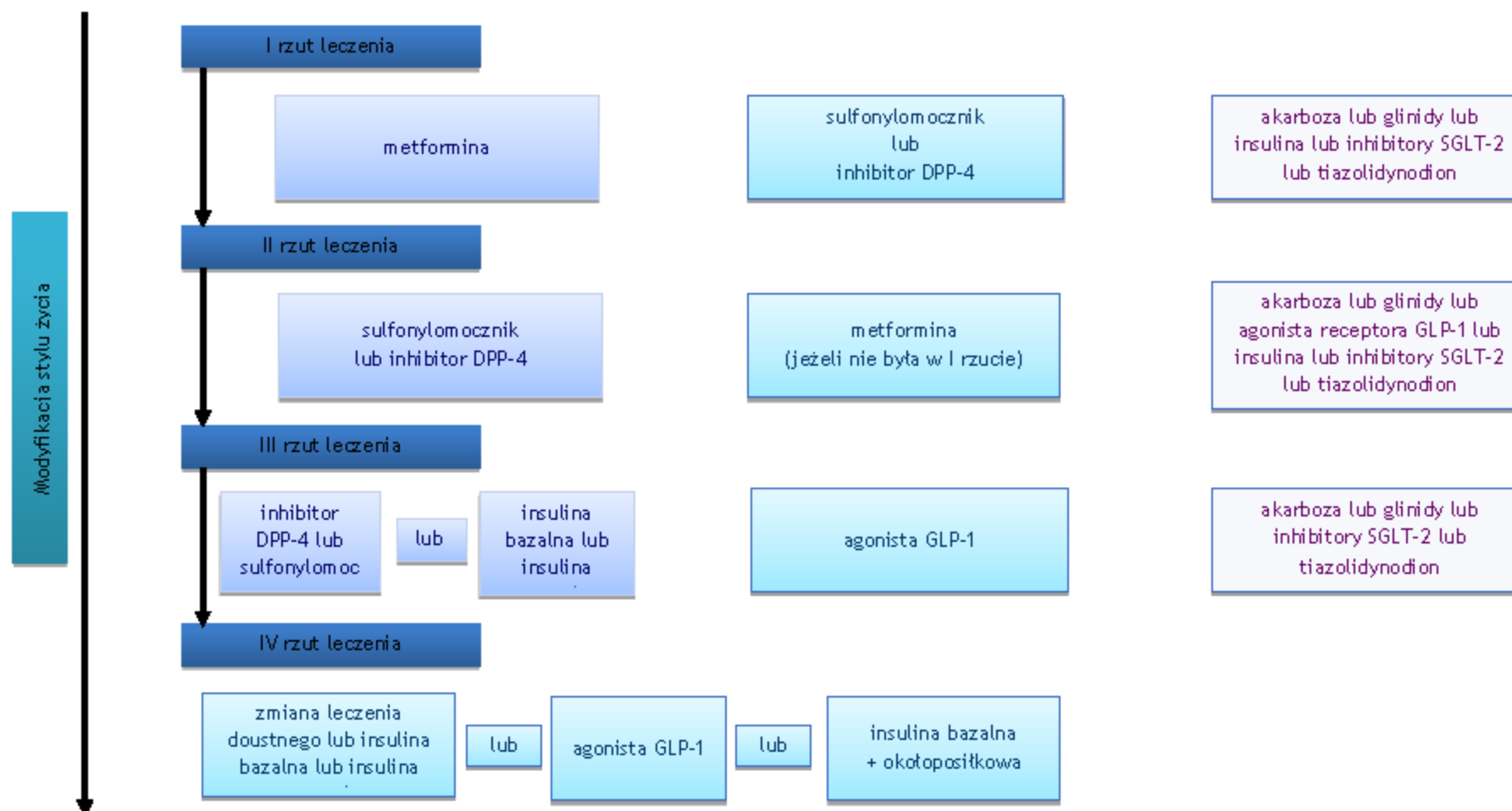
- W przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii metforminą (lub innym lekiem) zaleca się dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy.
- W ramach terapii dwulekowej zaleca się stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2. Można również zastosować inhibitory α -glukozydazy. W przypadku konieczności redukcji masy ciała zaleca się zastosowanie **agonisty receptora GLP-1**.
- Przy wyborze odpowiedniego leku obniżającego stężenie glukozy należy uwzględnić cechy pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania cukrzycy).

Terapia trójlekowa:

- W przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej zaleca się dodanie trzeciego leku obniżającego stężenie glukozy.
- Najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. **Agonista receptora GLP-1** może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała.
- Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną.

Na poniższym schemacie przedstawiono schemat postępowania u osób starszych, zgodnie z rekomendacjami IDF z 2013 r.³⁹

Rys. 3. Algorytm leczenia osób starszych z cukrzycą typu 2 (IDF 2013).³⁹



Przejsie do kolejnych rzutów leczenia w przypadku braku osiagniecia docelowej wartosci; podjejsie podstawowe; podjejsie alternatywne; inne opcje (w porzadku alfabetycznym).

2.1.7.4 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2018)^{40,41}

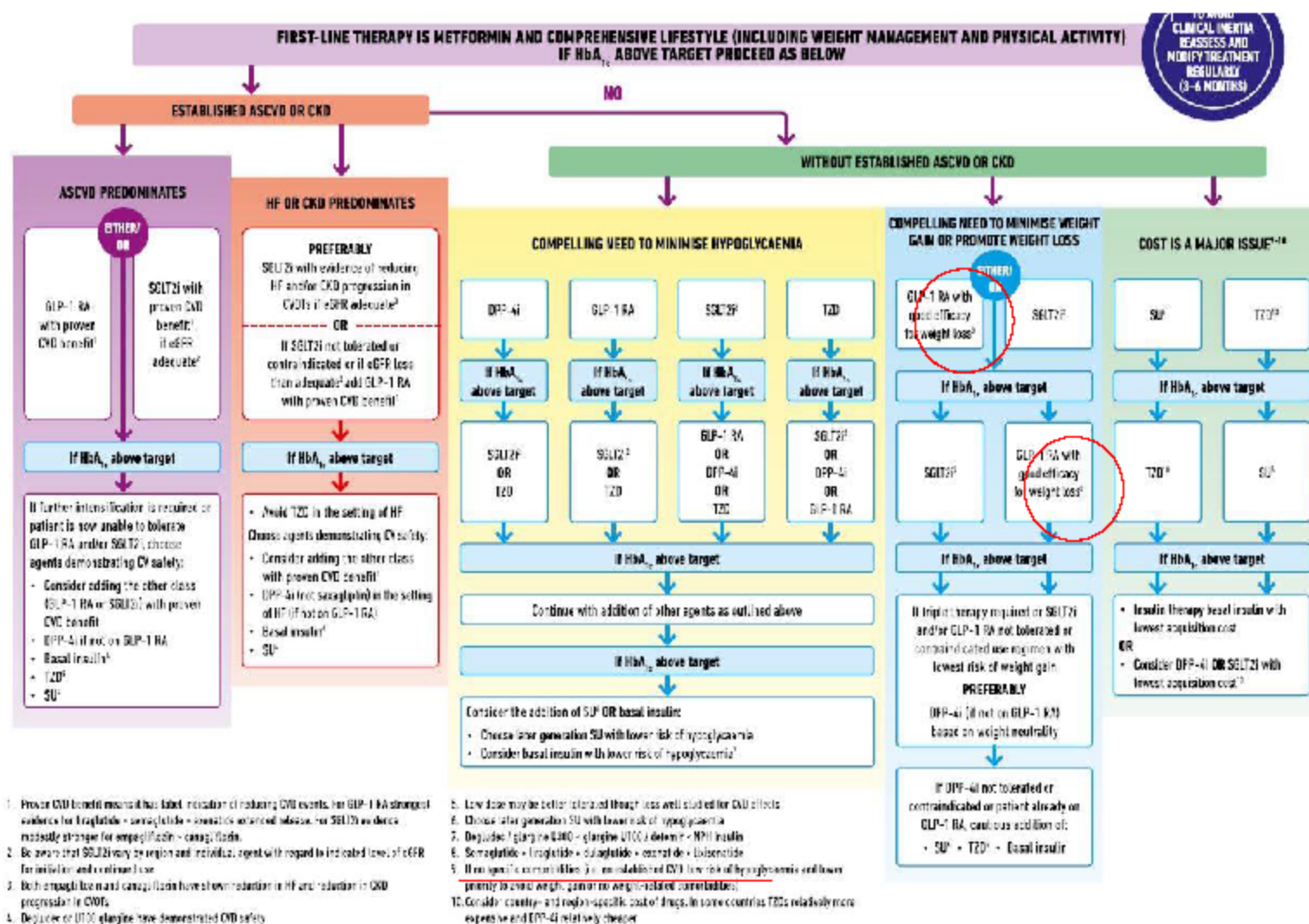
Zgodnie z Zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. the American Diabetes Association, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. the European Association for the Study of Diabetes, EASD) lekiem pierwszego wyboru od momentu diagnozy pozostaje metformina, a zalecenia wskazują na możliwość zastosowania od początku leczenia terapii złożonej z dwóch leków, gdy wartość HbA1c przekracza o 1,5 % docelową wartość HbA1c.

Zgodnie z nowymi wytycznymi ADA/EASD 2018 **w procesie wyboru leczenia cukrzycy typu 2 należy wziąć pod uwagę historię chorób sercowo-naczyniowych** (Rys. 4).

U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową zalecane jest stosowanie **analogu receptora GLP-1** lub inhibitora SGLT-2 o udowodnionym korzystnym klinicznie działaniu w zakresie układu sercowo-naczyniowego, co definiowane jest jako redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród analogów receptora GLP-1 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych wymieniane są liraglutyd, semaglutyd i exenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Rys. 4), przy czym najsilniejsze dowody istnieją dla liraglutytu, a najłabsze dla exenatytu. Wśród inhibitorów SGLT-2 o klinicznie udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w raporcie wymienione są empagliflozyna i kanagliflozyna, przy czym dane kliniczne dla empagliflozyny są umiarkowanie silniejsze.

Natomiast w przypadku pacjentów z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek zalecenia wskazują na stosowanie w pierwszej kolejności inhibitora SGLT-2 o udowodnionych korzyściach w zakresie redukcji niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek. W tym zakresie wytyczne wskazują dwa inhibitory SGLT-2 - empagliflozynę i kanagliflozynę. **Preparaty z grupy GLP-1** są zalecane wtedy, gdy pacjent nie może stosować inhibitorów SGLT2. Analogi **GLP-1** zalecane są jako pierwszy z leków stosowanych w iniekcji, przed insuliną.

Rys. 4. Terapie obniżające stężenie glukozy w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2018.



2.1.7.5 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2018)⁴²

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2 z 2018 roku przedstawiono poniżej:

- 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).
- Długotrwałe stosowanie metforminy może być związane z wystąpieniem niedoboru witaminy B12 i zaleca się okresową kontrolę chorych leczonych metforminą w tym zakresie, w szczególności w przypadku chorych z anemią i neuropatią obwodową (siła zaleceń B).
- Należy rozważyć rozpoczęcie terapii insuliną (w skojarzeniu z innymi lekami lub bez) u chorych z nowo zdiagnozowaną objawową cukrzycą typu 2 i/lub A1c $\geq 10\%$ (86 mmol/mol) i/lub stężeniem glukozy we krwi ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) (siła zaleceń E).
- U pacjentów z nowo zdiagnozowaną objawową cukrzycą typu 2 i A1c $\geq 9\%$ (75 mmol/mol) należy rozważyć terapię dwulekową w I linii terapii (siła zaleceń E).
- W przypadku chorych bez miażdżycy, u których nie osiągnięto poprawy lub utrzymania odpowiedniego A1c podczas monoterapii lub terapii dwulekowej w ciągu 3 miesięcy, zaleca się dodanie kolejnego leku przeciwhiperglukemicznego (siła zaleceń A).
- Leczenie powinno być wybierane indywidualnie, po uwzględnieniu skuteczności, ryzyka wystąpienia hipoglikemii, wystąpienia miażdżycy, wpływu na masę ciała, potencjalnych działań niepożądanych, wpływu na czynność nerek, drogi podania (doustna lub podskórna), kosztów i preferencji pacjenta (siła zaleceń E).
- U pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycą leczenie przeciwhiperglukemiczne powinno być rozpoczęte od modyfikacji stylu życia i terapii metforminą. W kolejnym etapie leczenia należy rozważyć terapię z udowodnionym korzystnym wpływem na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (obecnie empagliflozyna i liraglutyd) (siła zaleceń A).
- U pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycą, w przypadku gdy zmiana stylu życia i terapia metforminą są niewystarczające, należy rozważyć zastosowanie terapii kanagliflozyną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (siła zaleceń C).
- Zalecane jest ciągłe dostosowywanie terapii w razie potrzeby (siła zaleceń E).
- U pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii, intensyfikacja terapii, w tym insulinoterapia, nie powinna być opóźniona. (siła zaleceń B).

- Terapię metforminą należy kontynuować w przypadku stosowania innych leków, w tym insuliny, jeśli jej stosowanie jest dobrze tolerowane i nie ma do niego przeciwwskazań (siła zaleceń A).

2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2017)⁴³

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ang. *American College of Physicians*, ACP) z 2017 roku.

- Zalecenie 1: ACP zaleca monoterapię metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2 (stopień rekomendacji: silny; wysoka jakość dowodów).
- Zalecenie 2: ACP zaleca dodanie pochodnej sulfonilomocznika, tiazolidynodionu, inhibitora SGLT-2 lub inhibitora DPP-4 do metforminy w celu poprawy kontroli glikemii kiedy rozważa się drugą terapię doustną (stopień rekomendacji: słaba; umiarkowana jakość dowodów).

2.1.7.7 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2017)⁴⁴

Zalecenia farmakologiczne Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN) z 2017 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.
- U chorych z cukrzycą typu 2 należy rozważyć leczenie metforminą w I linii.
- Pochodne sulfonilomocznika należy rozważyć jako terapię I linii w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania.
- Pochodna sulfonilomocznika powinna być stosowana jako terapia dodana do innego leku doustnego w II linii i może być stosowana jako składnik terapii trójlekowej.
- Stosowanie pioglitazonu należy rozważyć w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.
- Pioglitazonu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością serca.
- Podczas długotrwałego stosowania pioglitazonu należy uwzględnić zwiększone ryzyko złamań.
- Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu obniżenia poziomu HbA1c, zwykle jako składnik terapii dwu- lub trójlekowej.

- Stosowanie inhibitorów SGLT-2 należy rozważyć jako terapię dodaną do metforminy u chorych z cukrzycą typu 2.
- Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie inhibitorem SGLT-2 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową (obecnie empagliflozyna i kanagliflozyna).
- Zastosowanie **agonisty receptora GLP-1** należy rozważyć u chorych z BMI ≥ 30 kg/m² (lub równoważny współczynnik pochodzenia etnicznego) w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub lekami doustnymi i insuliną) w leczeniu trzeciej lub czwartej linii, w przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po zastosowaniu tych leków.
- Stosowanie **agonisty receptora GLP-1** może stanowić alternatywę dla insuliny u chorych, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy było niewystarczające.
- Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie **agonistą receptora GLP-1** ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową (obecnie liraglutyd).
- Doustne leczenie metforminą należy kontynuować po rozpoczęciu leczenia insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii.
- Podczas terapii insuliną i metforminą, zalecane jest podawanie insuliny NPH przed snem.
- Analogi insuliny bazowej należy rozważyć, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii.
- 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.
- Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii.

2.1.7.8 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2018)⁴⁵

Poniżej przedstawiono zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA) z 2018 roku.

U osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2:

- Podczas diagnozy należy zainicjować zmianę stylu życia (stopień rekomendacji B, poziom 2). Metformina może być stosowana w trakcie diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus).

- W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego w ciągu 3 miesięcy po zmianie stylu życia należy rozpocząć leczenie przeciwiglikemiczne w celu redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A). Terapia metforminą stanowi preferowane leczenie I linii z powodu niskiego ryzyka hipoglikemii i przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A) oraz długoterminowego stosowania w praktyce klinicznej (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Jeżeli poziom HbA1c jest wyższy niż 1,5% powyżej wartości docelowej w momencie diagnozy, jako terapię I linii należy rozważyć leczenie skojarzone metforminą i drugim lekiem przeciwhiperглиkemicznym w celu zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- Osoby z dekomensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinny otrzymywać insulinę, w skojarzeniu z metforminą lub bez, w celu skorygowania względnego niedoboru insuliny (stopień rekomendacji D, konsensus).

Postępy w leczeniu osób z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto celów glikemicznych po zastosowaniu leków przeciwiglikemicznych:

- W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperглиkemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, należy dodać do stosowanej terapii lek z innej klasy. Wybór powinien być zindywidualizowany (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, u których nie osiągnięto celu glikemicznego oraz z eGFR > 30 ml/min/1,73 m² należy rozważyć dodanie leku przeciwhiperглиkemicznego z potwierdzoną korzyścią sercowo-naczyniową w celu redukcji ryzyka:
 - wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empagliflozyny, stopień rekomendacji A, poziom 1A dla liraglutynu, stopień rekomendacji C, poziom 2 dla kanagliflozyny);
 - hospitalizacji z powodu niewydolności serca (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 2 dla kanagliflozyny);
 - progresji nefropatii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla empagliflozyny, stopień rekomendacji C, poziom 3 dla kanagliflozyny).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub **agonisty receptora GLP-1**) i/lub inhibitora SGLT-2 jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A).

- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z dekomensacją metaboliczną np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Insulina może być stosowana w dowolnym momencie leczenia cukrzycy typu 2 (stopień rekomendacji D, konsensus). W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:
 - należy rozważyć dodanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec) zamiast insuliny NPH w celu redukcji ryzyka wystąpienia nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
 - należy rozważyć stosowanie insuliny degludec zamiast insuliny glargine U-100 w celu redukcji ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 u chorych z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, stopień rekomendacji C, poziom 3 u pozostałych chorych) oraz ciężkiej hipoglikemii u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (stopień rekomendacji C, poziom 3);
 - należy rozważyć stosowanie insuliny glargine U-300 zamiast insuliny glargine U-100 w celu zmniejszenia ogólnej i nocnej hipoglikemii (stopień rekomendacji C, poziom 3).
- U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus):
 - należy rozważyć dodanie **agonisty receptora GLP-1** przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolusowej (stopień rekomendacji C, poziom 3);
 - należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A);
 - należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A).
- W przypadku dodania insuliny bolusowej do leków przeciwhiperglikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej (regular) w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2).

- Terapię insuliną bolusową można rozpoczynać stopniowo (1 podanie przy 1 posiłku i dodatkowe podania w razie potrzeby) w celu uzyskania zbliżonej redukcji A1c oraz mniejszego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z rozpoczynaniem pełnego schematu bazal-bolus (stopień rekomendacji B, poziom 2).
- Należy poinformować chorych z cukrzycą typu 2 stosujących lub rozpoczynających terapię insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (stopień rekomendacji D, konsensus).
- Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (stopień rekomendacji D, konsensus).

2.1.7.9 Podsumowanie

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

Jedynie w najnowszych wytycznych - ADA/EASD 2018 wskazano miejsce semaglutylidu w procesie terapeutycznym osób dorosłych z cukrzycą typu 2. W pozostałych wytycznych rekomendacje dotyczą całej grupy leków GLP-1, 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. 9. Umiejscowienie semaglutylidu jako agonisty receptora GLP-1 w wytycznych.

Wytyczne	Umiejscowienie semaglutylidu jako agonisty receptora GLP-1
Polska (PTD 2018)	<p>Etap II - terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap 2a - terapia dwulekowa: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g; • etap 2b - terapia trójlekowa: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-g. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p>
Wielka Brytania (NICE 2015, aktualizacja 2016)	<p>Jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna, nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonylomocznikiem 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 insulinoterpia 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>

Wytyczne	Umieszczenie semaglutynu jako agonisty receptora GLP-1
	<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).
Wytyczne międzynarodowe (IDF 2017 oraz IDF 2013 dla osób starszych)	<p>Terapia trójlekowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej zaleca się dodanie trzeciego leku obniżającego stężenie glukozy. Najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. Agonista receptora GLP-1 może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała. Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną. <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 2018)	<p>Etap I - metformina; możliwość zastosowania od początku leczenia terapii złożonej z dwóch leków, gdy wartość HbA1c przekracza o 1,5 % docelową wartość HbA1c.</p> <p>W procesie wyboru leczenia należy wziąć pod uwagę historię chorób sercowo-naczyniowych.</p> <p>U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową zalecane jest stosowanie analogu receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2 o udowodnionym korzystnym klinicznie działaniu w zakresie układu sercowo-naczyniowego, co definiowane jest jako redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród analogów receptora GLP1 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych wymieniane są liraglutyd, semaglutyd i exenatyd o przedłużonym uwalnianiu, przy czym najsilniejsze dowody istnieją dla liraglutylu, a najstarsze dla exenatylu.</p> <p>W przypadku pacjentów z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek zalecenia wskazują na stosowanie w pierwszej kolejności inhibitora SGLT-2 o udowodnionych korzyściach w zakresie redukcji niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek. W tym zakresie wytyczne wskazują dwa inhibitory SGLT-2 - empagliflozynę i kanagliflozynę. Preparaty z grupy GLP-1 są zalecane wtedy, gdy pacjent nie może stosować inhibitorów SGLT2. Analogi GLP-1 zalecane są jako pierwszy z leków stosowanych w iniekcji, przed insuliną.</p>
USA (ADA 2018)	<p>W przypadku chorych z miażdżycą, u których nie osiągnięto poprawy lub utrzymania odpowiedniego A1c podczas terapii lub terapii trójlekowej w ciągu 3 miesięcy zaleca się dodanie kolejnego leku przeciwhiperglikemicznego (sita zaleceń A).</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycą leczenie przeciwhiperglikemiczne powinno być rozpoczęte od modyfikacji stylu życia i terapii metforminą. W kolejnym etapie leczenia należy rozważyć terapię z udowodnionym korzystnym wpływem na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (obecnie empagliflozyna i liraglutyd) (sita zaleceń A).</p>
USA (ACP 2017)	Brak jednoznacznego podsumowania preferencji na poszczególnych etapach leczenia.
Szkocja (SIGN 2017)	<p>Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 należy rozważyć u chorych z BMI ≥ 30 kg/m² (lub równoważny współczynnik pochodzenia etnicznego) w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub lekami doustnymi i insuliną) w leczeniu trzeciej lub czwartej linii, w przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii po zastosowaniu tych leków.</p> <p>Stosowanie agonisty receptora GLP-1 może stanowić alternatywę dla insuliny u chorych, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy było niewystarczające.</p> <p>Dla chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważyć leczenie agonistą receptora GLP-1 ze sprawdzoną korzyścią sercowo-naczyniową (obecnie liraglutyd).</p>
Kanada (CDA 2018)	<ul style="list-style-type: none"> U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania

Wytyczne	Umiejscowienie semaglutylu jako agonisty receptora GLP-1
	<p>leki inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) i/lub inhibitora SGLT-2 jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub konieczność przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolusową), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (stopień rekomendacji D, konsensus): <ul style="list-style-type: none"> o należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolusową lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolus (stopień rekomendacji C, poziom 3); o należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A); o należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A).

2.1.8 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią chorzy, którzy mogą odnieść największej korzyści z zastosowania analizowanej technologii medycznej, a więc dorośli 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 oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

2.1.8.1 Liczebność populacji docelowej

W ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia* szacowano wielkość populacji chorych kwalifikujących się do leczenia semaglutylidem w pierwszych dwóch latach refundacji.⁴⁶ Oszacowanie to przedstawiono poniżej.

Ze względu na brak doświadczeń rynkowych dla grupy leków GLP-1 oraz brak innych zbliżonych grup lekowych na podstawie których możliwa byłaby estymacja liczebności populacji docelowej, przewidywaną liczebność populacji chorych kwalifikujących się do leczenia semaglutylidem oszacowano na podstawie danych IMS (dane sprzedażowe) dla leków o kodzie ATC A10 (leki stosowane w cukrzycy) w krajach o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji liraglutylu ([REDACTED]).

W poniższej tabeli przedstawiono warunki refundacji liraglutylu w wybranych krajach w momencie refundacji leku, które odpowiadają również innym lekom w grupy GLP-1 w tych

krajach. Wskazania refundacyjne w poszczególnych latach różnią się nieznacznie. Należy zaznaczyć jednak, że z perspektywy analizy istotne są wskazania refundacyjne na początku wprowadzenia finansowania liraglutynu, które są spójne ze wskazaniem refundacyjnym dla semaglutynu bez ograniczenia do populacji chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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

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

Udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 w poszczególnych krajach po uwzględnieniu momentu wprowadzenia finansowania leku oraz średni udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży przedstawiono na Ryc. 2 i Ryc. 3.

Średni udział agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży opakowań leków o kodzie ATC A10 przedstawiono dla średniej z [REDACTED] i wartość tą przyjęto jako punkt wyjścia do dalszych obliczeń.

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

[Redacted text block]

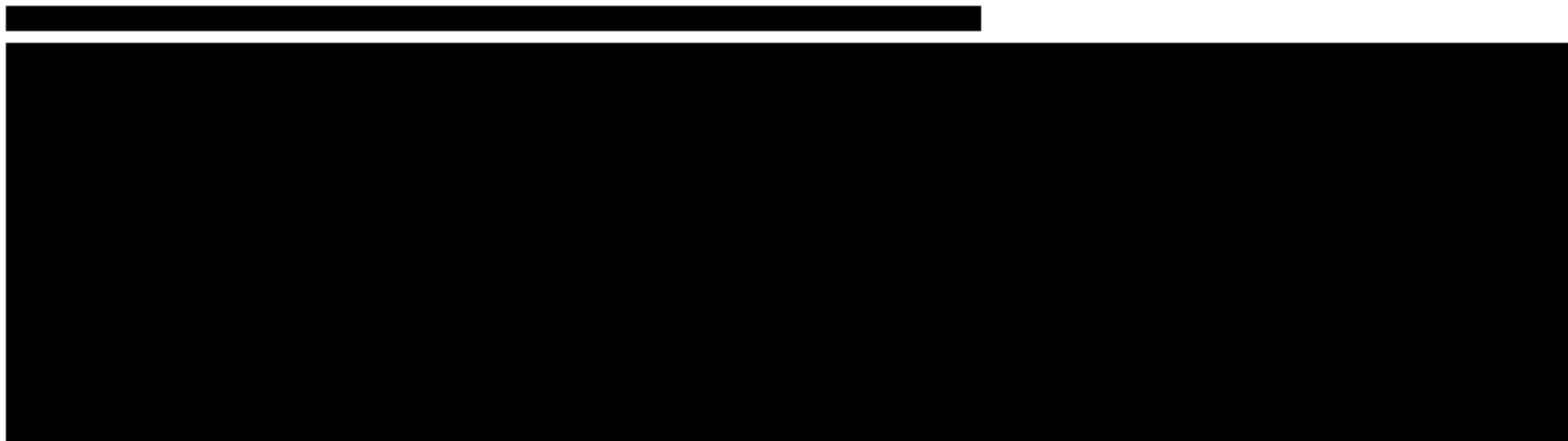
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Przewidywaną liczbę sprzedanych opakowań leków o kodzie ATC A10 w Polsce na podstawie ekstrapolacji danych IMS (dane Wnioskodawcy) przedstawiono poniżej (wykorzystano arkusz prognozy Microsoft Excel) - Ryc. 4.



Choroby układu sercowo-naczyniowego

Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących odsetka chorych z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym lub chorobami układu sercowo-naczyniowego w populacji chorych z niekontrolowaną cukrzycą i BMI ≥ 35 kg/m², przyjęto założenie, że będzie on odpowiadał odsetkowi w populacji wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 i będzie pokrywał się z danymi zagregowanymi raportowanymi w badaniu Witek 2012 ^{Błąd! Nie zdefiniowano zakładu.} - Tab. 11.

Tab. 11. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.

Powikłanie	Odsetek chorych
Choroba wieńcowa	41,0%
Choroby naczyń mózgowych	11,5%
Choroby naczyń obwodowych	11,0%

Mając na uwadze niepewności parametru, odsetek chorych testowano w ramach analizy scenariuszy.

W scenariuszu maksymalnym założono rozłączność powikłań. Zgodnie z treścią wskazania refundacyjnego wystarczy jedno z wymienionych powikłań, żeby rozpocząć leczenie semaglutydem, stąd odsetek chorych przyjęto na poziomie sumy ich częstości (41,0% + 11,5% + 11,0%).

W scenariuszu minimalnym założono korelację powikłań, a częstość chorych kwalifikujących się do leczenia przyjęto na poziomie najczęstszego powikłania (choroba wieńcowa: 41%).

W scenariuszu podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) przyjęto średnią ze scenariusza maksymalnego i minimalnego - 52,3%

Tab. 12. Częstość powikłań cukrzycy przyjęto w analizie.

Wariant	Odsetek chorych
podstawowy (najbardziej prawdopodobny)	52,3%
minimalny	41,0%
maksymalny	63,5%

W analizie przyjęto założenie, że opakowanie leku jest stosowane przez 28 dni. Przy założeniu pełnego przestrzegania zaleceń lekarskich i nieomijanie dawek leku odpowiada to zużyciu 13,04 opakowania leku rocznie. Stąd, liczebność populacji (liczbę pełnych rocznych terapii) oszacowano na [REDACTED]

Tab. 13. Prognozowana liczba chorych (rocznych terapii) leczonych semaglutydem (niezależnie od dawki) w I i II roku finansowania.

Wariant	I ROK	II ROK
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Liczbę opakowań semaglutylu stosowanych w analizowanych wariantach przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Prognozowana średnia liczba opakowań semaglutylu (niezależnie od dawki) stosowana w okresie I i II roku - podsumowanie.

Wariant	I ROK	II ROK
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Szczegółowe dane dotyczące semaglutylu przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące semaglutylu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁴⁷

Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	<p>Ozempic® 0,25, 0,5 i 1 mg roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Produkt Ozempic® jest dostępny w następujących opakowaniach (stężenie 1,34 mg/ml):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz; • 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz; • 0,5 mg, 3 wstrzykiwacze; • 1 mg, 1 wstrzykiwacz; • 1 mg, 3 wstrzykiwacze. <p>Ozempic 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylu. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutylu w 1,5 ml roztworu. Każda dawka zawiera 0,25 mg semaglutylu w 0,19 ml roztworu.</p> <p>Ozempic 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylu. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutylu w 1,5 ml roztworu. Każda dawka zawiera 0,5 mg semaglutylu w 0,37 ml roztworu.</p> <p>Ozempic 1 mg roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutylu. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 4 mg semaglutylu w 3,0 ml roztworu. Każda dawka zawiera 1 mg semaglutylu w 0,74 ml roztworu.</p>
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) (A10BJ06)
Substancja czynna	Semaglutyd
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 oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba na czyni obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).
Dawkowanie	Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutylu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co

	<p>najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii.</p> <p>Dawka 0,25 mg semaglutylidu nie jest dawką podtrzymującą. Dawki większe niż 1 mg na tydzień nie są zalecane.</p> <p>W przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionem dotychczasowe dawki metforminy i (lub) tiazolidynodionu mogą pozostać niezmienione.</p> <p>Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii w przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliną.</p> <p>Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki produktu leczniczego Ozempic. Jednak w przypadku rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Ozempic w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną może okazać się konieczne samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania w przypadku pominięcia dawki semaglutylidu oraz zalecenia dla szczególnych grup pacjentów zostały przedstawione w ChPL.</p>
Droga podania	<p>Produkt leczniczy Ozempic należy podawać raz na tydzień o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <p>Produkt leczniczy Ozempic należy wstrzykiwać podskórnym w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmienić bez dostosowywania dawki. Produktu leczniczego Ozempic nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.</p> <p>Dzień tygodnia, w którym odbywa się podanie leku można w razie konieczności zmienić, o ile czas pomiędzy podaniem dwóch dawek wynosi co najmniej 3 dni (więcej niż 72 godziny). Po dokonaniu wyboru nowego dnia podawania, należy kontynuować podawanie produktu raz na tydzień.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.</p> <p>GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.</p> <p>Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnieniu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu.</p> <p>Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.</p> <p>Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach.</p> <p>W badaniach klinicznych semaglutyd wywierał korzystny wpływ na stężenie lipidów w osoczu, obniżał skurczowe ciśnienie krwi oraz zmniejszał stan zapalny. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.</p>

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Podmiot odpowiedzialny	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1251/002 EU/1/17/1251/003 EU/1/17/1251/004 EU/1/17/1251/005 EU/1/17/1251/006
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 lutego 2018
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sierocego	Nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania: Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych odnotowano przypadki przedawkowania pojedynczej dawki do 4 mg i do 4 mg w ciągu tygodnia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań.

Brak specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania semaglutylu. W przypadku przedawkowania należy podjąć odpowiednie leczenie objawowe w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych. Może istnieć konieczność

przedłużenia obserwacji i leczenia objawów z uwagi na długi okres półtrwania semaglutyd wynoszący około 1 tygodnia.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ośmiu badaniach klinicznych fazy IIIa semaglutyd otrzymywało 4792 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi w czasie badań klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często). Objawy te były zwykle łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiono zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych we wszystkich badaniach klinicznych fazy IIIa u pacjentów z cukrzycą typu 2 (co opisano dokładniej w punkcie 5.1). Częstość działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczych danych z badań fazy IIIa, wykluczając badanie kliniczne oceniające incydenty sercowo-naczyniowe (więcej szczegółów zamieszczono pod tabelą).

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. 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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o tej samej częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

Tab. 17. Działania niepożądane pochodzące z długotrwałych, kontrolowanych badań fazy IIIa, w tym z badania oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia* podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika	hipoglikemia* podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy	zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka		powiktania wynikające z retinopatii cukrzycowej**		
Zaburzenia serca			przyspieszenie częstości akcji serca	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności biegunka	wymioty ból brzucha wzdęcie brzucha		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
		zaparcie dyspepsja zapalenie żołądka choroba refluksowa przełyku odbijanie się nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie	reakcje w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność lipazy zwiększona aktywność amylazy zmniejszenie masy ciała		

a) Hipoglikemia zdefiniowana jako ciężka (wymagająca pomocy innej osoby) lub objawowa z jednoczesnym stężeniem glukozy we krwi $<3,1$ mmol/l

b) Na powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej składają się: konieczność fotokoagulacji siatkówki, konieczność leczenia preparatami podawanymi do ciała szklistego, krwotok do ciała szklistego, utrata wzroku związana z cukrzycą (niezbyt często). Częstość określona na podstawie badania klinicznego oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.

Trwające dwa lata badanie kliniczne oceniające incydenty sercowo-naczyniowe i bezpieczeństwo

W populacji pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, profil działań niepożądanych był podobny do profilu zaobserwowanego w innych badaniach fazy IIIa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Nie obserwowano przypadków ciężkiej hipoglikemii podczas stosowania semaglutylu w monoterapii. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie podczas stosowania semaglutylu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (1,2% pacjentów, 0,03 zdarzenia na pacjento-rok) lub insuliną (1,5% pacjentów, 0,02 zdarzenia na pacjento-rok). Kilka przypadków (0,1% pacjentów, 0,001 zdarzenia na pacjento-rok) zaobserwowano podczas stosowania semaglutylu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż pochodne sulfonilomocznika.

Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego

U odpowiednio 17,0% oraz 19,9% pacjentów leczonych semaglutylu w dawce 0,5 mg oraz 1 mg wystąpiły nudności, u 12,2% oraz 13,3% biegunka, zaś u 6,4% oraz 8,4% wymioty. W większości objawy były łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe. Doprowadziły one do

zaprzestania leczenia u 3,9% oraz 5% pacjentów. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach stosowania leczenia.

U pacjentów z małą masą ciała leczonych semaglutydem może wystąpić więcej objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej

W trwającym dwa lata badaniu klinicznym wzięło udział 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z długim czasem trwania cukrzycy i nieprawidłowo kontrolowanym stężeniem glukozy we krwi. Oceniane w trakcie badania powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutydem (3,0%) w porównaniu do placebo (1,8%). Zdarzenia te obserwowano u pacjentów z potwierdzoną retinopatią cukrzycową leczonych insuliną. Różnica pomiędzy leczonymi grupami pojawiła się na początku badania i utrzymywała się przez cały czas trwania badania. Systematyczna ocena powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej była przeprowadzana tylko w badaniu dotyczącym zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniach klinicznych trwających do 1 roku obejmujących 4807 pacjentów z cukrzycą typu 2 działania niepożądane dotyczące retinopatii cukrzycowej zgłaszano w podobnym odsetku u osób leczonych semaglutydem (1,7%) i lekami porównawczymi (2,0%).

Odstawienie produktu w wyniku działania niepożądanego

Częstość przypadków odstawienia produktu na skutek działań niepożądanych wynosiła odpowiednio 6,1% i 8,7% w przypadku pacjentów leczonych dawką 0,5 mg i 1 mg semaglutylidu w porównaniu do 1,5% w przypadku stosowania placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia produktu były zaburzenia układu pokarmowego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. wysypka w miejscu wstrzyknięcia, rumień) odnotowano u 0,6% i 0,5% pacjentów przyjmujących semaglutyd w dawkach odpowiednio 0,5 mg i 1 mg. Objawy te były zwykle łagodne.

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących semaglutyd może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko semaglutydowi. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutydowi w dowolnym czasie po zakończeniu badań był mały (1-2%); na końcu badania u żadnego z pacjentów nie występowały przeciwciała neutralizujące przeciwko semaglutydowi ani przeciwciała przeciwko semaglutydowi z neutralizującym wpływem na endogenne GLP-1.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie w Polsce produkt Ozempic® (semaglutyd) nie jest objęty refundacją.

W poniższej tabeli przedstawiono warunki refundacji semaglutylu w wybranych krajach.

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

3.2.1 Warunki refundacji dla semaglutylu

Oceniana technologia ma być dostępna w aptece i wydawana z przepisu lekarza.

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

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

Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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 oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„nie dotyczy”

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Ozempic® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), dla dostępnych 3 prezentacji leku:

- **Ozempic® 0,25 mg** roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (2 mg semaglutylu w 1,5 ml roztworu; 4 dawki po 0,25 mg.; 6 jednorazowych igieł NovoFine Plus);
- **Ozempic® 0,5 mg** roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (2 mg semaglutylu w 1,5 ml roztworu; 4 dawki po 0,5 mg.; 6 jednorazowych igieł NovoFine Plus);
- **Ozempic® 1 mg** roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu; 4 dawki po 1,0 mg.; 6 jednorazowych igieł NovoFine Plus).

We wnioskowanym wskazaniu obecnie nie ma leków refundowanych o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do semaglutylu (brak finansowania ze środków publicznych innych leków z grupy agonistów receptora GLP-1) - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.^{48,49}

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do semaglutylu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W Analizie klinicznej wykazano dodatkowe efekty zdrowotne semaglutylidu w porównaniu do dotychczas refundowanych terapii insuliną glargine (i pośrednio insuliną NPH) - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy dając podstawy na utworzenia nowej grupy limitowej.

Semaglutyd jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.9

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2019 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2019 roku ustalono na 2 250 PLN.

Koszt miesięcznej terapii lekiem Ozempic® [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted]
 [redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted]

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

3.2.3 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. 23. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.⁵⁰

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTMAOTMiT
Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 r.	Invokana (kanaglifozyna), leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na czterech badaniach klinicznych: CANTATA-SU, CANTATA-D2, CANTATA-MSU, Russel-Jones 2009. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została uzupełniona o wyniki z badań CANVAS i CANVAS-R. Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs insulina (GLARGINE) + MET+SU (analiza zbliżonych punktów końcowych z badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009) wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA1c, częstości hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia. Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji i udziałów w rynku.
Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Victoza (liraglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ²	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie.
Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Trulicity (Dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ²	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do: <ul style="list-style-type: none"> wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia); konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylidu.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 277/2017 z dnia 5 maja 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 r.</p>	<p>Jardiance (empagliflozyna), leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p>
<p>Rekomendacja nr 65/2016 z dnia 18 października 2016 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2016 z dnia 17 października 2016 r.</p>	<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: - leczenie cukrzycy u dorosłych</p>	<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 1 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 insuliny), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insuliny (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 farmakoeconomicznych, 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 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. Klinicznie istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		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.
Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 r.	Abasaglar (insulina glargine) 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu: - 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 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 hagedom, 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 samodzielnią 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 wyższą ocenianą interwencję nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p>
Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.	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: <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z 	<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 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 oszczędzania wpływu na budżet</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>dieta 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> <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>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. Stanowisko Rady Przejrzystości 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 	<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 masa 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 czasopiśmie naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²;</p> <ul style="list-style-type: none"> W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m². 	
<p>Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>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 sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta® w analizowanym wskazaniu. Prezes Agencji, przychylając 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>
<p>Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia</p>	<p>Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>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. MN. Zdrow. 14.64).</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
15 września 2014 r.		
Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 r.	Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanaglifozyna 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 ≥ 35 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 ≥ 35 kg/m ² .	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanaglifozyna 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 ≥ 35 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 ≥ 35 kg/m ² .
Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.	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 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. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby zwielokrotnić obciążenie budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzycy typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<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 sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika 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 209/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 260/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 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</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50 mg / 1000 mg, 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 sulfonylomocznika 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>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>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 sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika 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>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika 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 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 259/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., 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 sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., 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 sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika 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>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika 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).	
Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we 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 sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika 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>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p>
Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2	<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 sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.
<p>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p>	<p>Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), 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/m²</p>	<p>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 + 1strzykawką), 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/m².</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<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> <p>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</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 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. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 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. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkt. 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 nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkt. 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 nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	Lantus® (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA _{1c} ≥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	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 HbA _{1c} ≥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.
Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)	Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta® (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów” <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 nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, • w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, • w terapii skojarzonej z sufonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii	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 sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Eucreas® (wildagliptin/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	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (wildagliptin/ 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 wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą	
Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	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.
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	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.
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: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

Nr i data wydania	Lek i wskazanie	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) 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.
Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla semaglutylu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. 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 - <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla semaglutylu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Rekomendacja w przygotowaniu.
SMC 2018	Stosowanie u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym	Semaglutyd (Ozempic®) został zaakceptowany do stosowania (full submission).
AWMSG 2018	Stosowanie u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. 	Rekomendacja w przygotowaniu.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

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

- 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.

Semaglutyd (Ozempic®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

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

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono przedstawiono w aneksie 7.1.

3.3 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 wskazaniu.⁵¹

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.”

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, umiejscawiają leki z grupy GLP-1, do których należy semaglutyd, 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 prawie połowy chorych zgodnie z wynikami badania Witek 2012 (tj. 48%) - pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009 (patrz rozdz. 2.1.5).²⁴ 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 -glikozydazy (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 -glikozydaz refundowany w Polsce stanowi akarboza. Jej sprzedaż stanowiła ok. 3,8% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 4,3% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (koszt miesięcznej terapii akarbozą dla NFZ wynosi ok. 40 PLN). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).²⁴ 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 semaglutyd. Dodatkowo, zgodnie z treścią Zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego³⁷, 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 semaglutylu.

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 semaglutylu 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 równorzędą dla insuliny NPH.

Analiza danych klinicznych dla semaglutylu wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na bezpośrednie porównanie skuteczności semaglutylu 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 2,⁵² insulinę glargine uwzględniono w grupie komparatorów dla semaglutylu (3.3.1.1).

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 2,⁵² insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią dla leku detemir. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutylu i insuliny detemir, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawione dla bezpośredniego porównania semaglutylu 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 2,⁵² stosowanie insuliny glargine związane jest większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutylu i insuliny NPH, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania semaglutylu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższości kliniczna semaglutylu 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. 25. Wyniki porównania insuliny glargine z insuliną detemir i insuliną NPH (rekomendacja AOTMiT⁵²).

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 $\leq 7,5\%$; • po 12 mies. terapii przyrost masy ciała w grupie GLA był niższy niż w grupie NPH (brak jest danych w odniesieniu do poziomu statystycznego wyniku);
<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>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 semaglutylu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Wybór komparatorów dla semaglutylu.

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 bezpośrednie z semaglutylu
Metformina	NIE	skojarzenie tych leków stanowi najczęstszą terapię dwulekową (Witek 2012); wnioskowane jest stosowanie semaglutylu jest po terapii dwulekowej, tj. jako 3 lek dodany do MET i SUL
Pochodna sulfonylomocznika	NIE	skojarzenie tych leków stanowi najczęstszą terapię dwulekową (Witek 2012); wnioskowane jest stosowanie semaglutylu jest po terapii dwulekowej, tj. jako 3 lek dodany do MET i SUL
Akarboza	NIE	znikoma sprzedaż/zużycie leku (dane NFZ/Witek 2012)
Insulina detemir	NIE	porównywalna skuteczność z insuliną glargine
Mieszanki insulin	NIE	stanowią kolejny etap leczenia po insulinie bazowej, wpisujący się w intensyfikację insulinoaterapii
Eksenatyd o standardowym uwalnianiu	NIE	brak refundacji
Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu	NIE	brak refundacji
Liksyzematyd	NIE	brak refundacji
Liraglutyd	NIE	brak refundacji
Dulaglutyd	NIE	brak refundacji
Sitagliptyna	NIE	brak refundacji
Linagliptyna	NIE	brak refundacji
Wildagliptyna	NIE	brak refundacji
Saksagliptyna	NIE	saksagliptyna nie ma wskazań rejestracyjnych jako 3 lek dodany w leczeniu cukrzycy

* brak badań head-to-head dla insuliny NPH i semaglutylu, 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. Na podstawie wstępnego przeglądu literatury dla semaglutylu (bazy: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*; zapytania: „semaglutide”, „Ozempic”) zidentyfikowano dane kliniczne, które dają możliwość przeprowadzenia porównań bezpośrednich (m.in. badania kliniczne w ramach programu SUSTAIN - patrz tabela poniżej).

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

Tab. 27. Dostępne badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie semaglutylu.

Badanie	Komparator	Monoterapia/skojarzenie
SUSTAIN 1	placebo	monoterapia
SUSTAIN 2	sitagliptyna 100 mg	skojarzenie z 1-2 OAD: metforminą i (lub) tiazolidynodionami
SUSTAIN 3	eksenatyd ER 2 mg	skojarzenie z met lub met i pochodną sulfonylomocznika
SUSTAIN 4	insulina glargine	skojarzenie z 1-2 OAD: met lub met i pochodną sulfonylomocznika
SUSTAIN 5	placebo	skojarzenie z insuliną bazową
SUSTAIN 6	placebo	pacjenci z ryzykiem sercowo-naczyniowym
SUSTAIN 7	dulaglutyd	skojarzenie z metforminą
SUSTAIN (Japan)	inhibitor DPP-4	monoterapia lub skojarzenie z OAD
SUSTAIN (Japan, Sitagliptin)	sitagliptyna	monoterapia

Po dsumowanie

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

- insulinę NPH,
- insulinę glargine,

W kolejnych rozdziałach przedstawiono skrótowe charakterystyki dla komparatorów dla semaglutylu.

3.3.1.1 Insulina NPH

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny ludzkiej izofanowej (NPH). Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Insulatard Penfill®.⁵³

Tab. 28. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Insulatard Penfill® zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie Produkt Insulatard Penfill® jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 wkładów po 3 ml (3,5 mg/ml, 100 j.m./ml)
Kod ATC i nazwa grupy	Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka). Kod ATC: A10AC01.
Substancja czynna	Insulina ludzka izofanowa (NPH)
Wskazanie	Produkt Insulatard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.
Dawkowanie	Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych. Dawkowanie produktu Insulatard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Lekarz określa,

	<p>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.</p> <p>Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg m.c./dobę.</p> <p>Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania dla szczególnych grup pacjentów zostały przedstawione w ChPL.</p>
Droga podania	<p>Insulatard jest ludzką insuliną o stopniowo narastającym działaniu i długim czasie działania.</p> <p>Produkt Insulatard jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, okolicę pośladka lub okolicę ramienia. Nigdy nie podawać zawieszin insuliny dożylnie. Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące sposobu podania zostały przedstawione w ChPL.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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.</p> <p>Insulatard jest ludzką insuliną o stopniowo narastającym działaniu i długim czasie działania.</p> <p>Początek działania występuje w ciągu 1½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4. a 12. godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin.</p>

3.3.1.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

Tab. 29. Status rejestracyjny insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

Podmiot odpowiedzialny	<p>Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania</p>
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<p>Insulatard Penfill EU/1/02/233/005 EU/1/02/233/006 EU/1/02/233/007</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Insulatard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.</p>
Status leku sierocego	<p>Nie</p>

Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania: Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	--

3.3.1.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.3.1.1.3 Przebieg dawki

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania, hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- w leczeniu łagodnej hipoglikemii można stosować glukozę lub produkty zawierające cukier podawane doustnie. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez wyszkolony personel medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu.

Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

3.3.1.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i stopnia kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z przemijającym nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: 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).

Tab. 30. Działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych dla insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często - pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko - reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często - hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko - neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko - zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często - retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często - lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często - reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często - obrzęk

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje anafilaktyczne

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, znużenie, nerwowość lub drżenie, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i stopnia kontroli glikemii.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsc wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko takich reakcji.

Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

3.3.1.2 Insulina glargine

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insuliny glargine. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁵⁴

Tab. 31. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Lantus® roztwór do wstrzykiwań Produkt Lantus® jest dostępny w opakowaniach zawierających: <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).
Kod ATC i nazwa grupy	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające. Kod ATC: A10AE04
Substancja czynna	Insulina glargine
Wskazanie	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.
Dawkowanie	Lantus zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania. Produkt leczniczy Lantus 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 produkt leczniczy można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Lantus i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów Insuliny. Szczegółowe zalecenia dla szczególnych grup pacjentów zostały przedstawione w ChPL.
Droga podania	Produkt leczniczy Lantus podaje się podskórnie. Nie należy podawać produktu leczniczego Lantus dożylnie, gdyż przedłużone działanie produktu zależy od podania go do tkanki podskórnej. Dożylnie wstrzyknięcie produktu leczniczego Lantus może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic dotyczących stężenia insuliny lub glukozy w surowicy krwi po wstrzyknięciu produktu podskórnym w powłoki brzuszne, mięsień naramienny lub udo. Kolejne miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu. Produktu leczniczego Lantus nie wolno mieszać z innymi produktami insuliny ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę profilu działania produktu, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącanie się osadu. Szczegółowe zalecenia dotyczące metody podania zostały przedstawione w ChPL.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy.

	<p>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.</p> <p>Szczegółowy mechanizm działania został przedstawiony w ChPL.</p>
--	--

3.3.1.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny insuliny glargine.

Tab. 32. Status rejestracyjny insuliny glargine.

Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Niemcy
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/00/134/001-004 EU/1/00/134/005-007 EU/1/00/134/012 EU/1/00/134/013-017 EU/1/00/134/030-037
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 czerwca 2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania: Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.3.1.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.3.1.2.3 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu.

Postępowanie w przedawkowaniu

Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zajść konieczność zmiany dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej.

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnym glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być obserwowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej.

3.3.1.2.4 Działania niepożądane

Pośmowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów i narządów oraz 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: $< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 33. Działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych dla insuliny glargine.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia				
Zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia retinopatia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohypertrofia	lipoatrofia		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					bóle mięśniowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia.

U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakcjom na insulinę (w tym na insulinę glarginę) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć np.: uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczyń ruchomy, skurcz oskrzeli, hipotonia oraz wstrząs i mogą stanowić one zagrożenie dla życia.

Zaburzenia oka

Znaczone zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane zmianami turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki.

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej. Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nieleczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Może wystąpić lipodystrofia w miejscu wstrzyknięcia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny.

Ciągłe zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość odczynów w miejscu wstrzyknięcia produktów insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni.

Insulina może powodować rzadko zatrzymanie sodu w organizmie i obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

Dzieci i młodzież

W większości przypadków profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych

Raporty dotyczące działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego nadzoru nad monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu leku do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zaburzeń skóry (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w porównaniu z dorosłymi.

Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci poniżej 2 lat.

4 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:

- Kontrola glikemii
 - poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z HbA1c <7%;
 - odsetek pacjentów z HbA1c ≤6%;
 - odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.
- Masa ciała
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej;
 - zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%;
 - odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%.
- Wpływ na układ sercowo-naczyniowy
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom inhibitora aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej.
- Gospodarka lipidowa
 - poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;

- o poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej.
- Jakość życia
 - o ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2;
 - o ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane w badaniach pierwotnych punkty końcowe w tym m.in. epizody hipoglikemii.

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.³⁷ 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 w oparciu o długookresowe badania z randomizacją.^{55,56}

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.^{40,41}

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.⁵⁵ 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%.⁵⁶

Chorym z cukrzycą typu 2 bardzo często towarzyszy otyłość. Jest ona czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglanowej oraz zwiększa ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.^{57,58} Przyrostowi masy ciała sprzyja terapia insuliną, konieczna po pewnym czasie u większości pacjentów. Dążenie do normalizacji masy ciała jest podstawowym celem niefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. Najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe (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.⁵⁷

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.⁵⁹ 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.³¹

Rola indywidualizacji terapii podkreślana jest m.in. w polskich wytycznych PTD 2018. Istotną rolę odgrywa również stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualnych konsekwencji.^{24,37}

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.

5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania semaglutydu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

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

Tab. 34. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	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 kg/m ² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).
Interwencja (I)	Semaglutyd (Ozempic®, ██████████)
Komparator bezpośredni (C)	Insulina NPH Insulina glargine
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • Kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> o poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o odsetek pacjentów z HbA1c <7%; o odsetek pacjentów z HbA1c \leq6%; o odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. • Masa ciała <ul style="list-style-type: none"> o zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej; o zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej; o zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o \geq5%; o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o \geq10%. • Wpływ na układ sercowo-naczyniowy <ul style="list-style-type: none"> o poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom CRP o wysokiej czułości - zmiana w stosunku do wartości początkowej;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> o poziom inhibitora aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej. • Gospodarka lipidowa <ul style="list-style-type: none"> o poziom TC - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom LDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom HDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom VLDL - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom TG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; o poziom wolnych kwasów tłuszczowych - zmiana w stosunku do wartości początkowej. • Jakość życia <ul style="list-style-type: none"> o ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2; o ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane łącznie; • Poważne zdarzenia niepożądane łącznie; • Śmiertelne zdarzenia niepożądane łącznie; • Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie; • Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • Hipoglikemia; • Zdarzenia niepożądane układu serowo-naczyniowego; • Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów; • Inne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (5)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 35 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej									
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990915613	85,68	89,96	102,70	97,62	ryczałt	9,08
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990238323	89,68	94,16	106,91	97,62	ryczałt	13,29
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990347124	90,29	94,80	107,54	97,62	ryczałt	13,92
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990348121	90,29	94,80	107,54	97,62	ryczałt	13,92
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhum in Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909991022921	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhum in Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909991023027	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhum in Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909991023126	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhum in Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909991023324	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, rozbwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990237920	81,77	85,86	98,60	97,62	ryczałt	4,98
Insulini injectio neutralis	Insuman Rapid, rozbwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990914715	85,68	89,96	102,70	97,62	ryczałt	9,08
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml	5909990879915	115,94	121,74	134,48	97,62	ryczałt	40,86
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml	5909990614981	117,56	123,44	136,18	97,62	ryczałt	42,56
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, rozbwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml	5909990451814	115,51	121,29	134,03	97,62	ryczałt	40,41
Insulinum glulisinum	Apidra, rozbwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	5909990008483	72,10	75,71	85,87	65,08	ryczałt	23,99
Insulinum glulisinum	Apidra, rozbwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkt.po 3 ml OPTPEN	5909990008575	108,15	113,56	126,30	97,62	ryczałt	32,68
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, rozbwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	5909990617197	108,15	113,56	126,30	97,62	ryczałt	32,68
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	5909990853014	52,65	55,28	65,45	65,08	ryczałt	3,57
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990853113	80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990853311	80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990853519	80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	5909990852314	52,65	55,28	65,45	65,08	ryczałt	3,57
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990852413	80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	5909990852017	52,65	55,28	65,45	65,08	ryczałt	3,57
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990852116	80,84	84,88	97,62	97,62	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990246014	82,26	86,37	99,11	97,62	ryczałt	5,49
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990246717	82,26	86,37	99,11	97,62	ryczałt	5,49
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990247011	82,26	86,37	99,11	97,62	ryczałt	5,49
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672448	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672585	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672363	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhum in N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909991022525	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhum in R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909991022822	80,46	84,48	97,22	97,22	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990348923	81,77	85,86	98,60	97,62	ryczałt	4,98
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	5909990915019	85,68	89,96	102,70	97,62	ryczałt	9,08

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	5909991333553	173,03	181,68	198,42	195,24	ryczałt	11,18
Insulinum lisprum	Liproglog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	5909990005536	173,02	181,67	198,41	195,24	ryczałt	11,17
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	133,86	97,62	ryczałt	40,24
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	133,86	97,62	ryczałt	40,24
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990692422	114,70	120,44	133,18	97,62	ryczałt	39,56
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny									
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	5909990005741	201,48	211,55	228,26	178,86	30%	103,06
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	5909991201982	320,76	336,80	357,72	357,72	30%	107,32
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	172,80	181,44	198,15	178,86	30%	72,95
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	172,80	181,44	198,15	178,86	30%	72,95

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum glargine	Semglee, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	5901797710040	114,48	120,20	136,91	136,91	30%	41,07
Insulinum glargine	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwa czy SoloStar po 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,20	530,33	530,33	30%	159,10
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	5903792661600	13,12	13,78	18,80	18,80	ryczałt	4,80
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	5903792661563	6,57	6,90	10,04	10,04	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	5903792661587	11,16	11,72	16,21	16,21	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powłokane, 1000 mg	120 tabl.	5909991352417	21,49	22,56	28,58	28,58	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powłokane, 1000 mg	60 tabl.	5909991352400	10,75	11,29	15,14	15,14	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990698141	5,34	5,61	7,87	7,80	ryczałt	3,27
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.pa 10 szt.)	5909990698172	8,00	8,40	11,54	11,54	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990698257	7,94	8,34	11,83	11,83	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.pa 10 szt.)	5909990698271	11,88	12,47	16,96	16,96	ryczałt	4,08
Metformini hydrochloridum	Farmetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990078974	5,65	5,93	8,19	7,80	ryczałt	3,59
Metformini hydrochloridum	Farmetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990078974	5,65	5,93	8,19	7,80	30%	2,73
Metformini hydrochloridum	Farmetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990078981	11,86	12,45	16,30	15,59	ryczałt	3,91

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990078981	11,86	12,45	16,30	15,59	30%	5,39
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990078943	3,21	3,37	4,54	3,90	ryczałt	3,84
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990078943	3,21	3,37	4,54	3,90	30%	1,81
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990078950	6,40	6,72	8,98	7,80	ryczałt	4,38
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990078950	6,40	6,72	8,98	7,80	30%	3,52
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990079001	4,74	4,98	6,98	6,63	ryczałt	3,55
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990079025	9,49	9,96	13,45	13,25	ryczałt	3,40
Metformini hydrochloridum	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.pa 15 szt.)	5909990654598	5,40	5,67	7,93	7,80	ryczałt	3,33
Metformini hydrochloridum	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909991032913	4,00	4,20	6,20	6,20	ryczałt	3,20
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,71	6,00	8,26	7,80	ryczałt	3,66
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,39	3,56	4,73	3,90	ryczałt	4,03
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,39	3,56	4,73	3,90	30%	2,00
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,28	5,54	7,54	6,63	ryczałt	4,11
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,87	8,26	9,43	3,90	ryczałt	8,73
Metformini hydrochloridum	Symfarmin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	30 tabl.	5909991271756	12,61	13,24	15,50	7,80	ryczałt	10,90

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Metformini hydrochloridum	Symfarmin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909991271763	25,23	26,49	30,34	15,59	ryczałt	17,95
Metformini hydrochloridum	Symfarmin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	5909991271895	6,31	6,63	7,80	3,90	ryczałt	7,10
Metformini hydrochloridum	Symfarmin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909991271701	12,61	13,24	15,50	7,80	ryczałt	10,90
Metformini hydrochloridum	Symfarmin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	5909991271732	9,46	9,93	11,69	5,85	ryczałt	9,04
Metformini hydrochloridum	Symfarmin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	5909991271749	18,92	19,87	23,01	11,69	ryczałt	14,52
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990765423	5,40	5,67	7,93	7,80	ryczałt	3,33
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990765430	11,23	11,79	15,64	15,59	ryczałt	3,25
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990765379	2,59	2,72	3,89	3,89	ryczałt	3,20
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990765386	5,62	5,90	8,16	7,80	ryczałt	3,56
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990765393	4,32	4,54	6,54	6,54	ryczałt	3,20
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990765409	9,55	10,03	13,52	13,25	ryczałt	3,47
Metforminum	Farmetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (9 blist.pa 10 szt.)	5909990078998	17,14	18,00	23,02	23,02	ryczałt	4,80
Metforminum	Farmetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (9 blist.pa 10 szt.)	5909990078998	17,14	18,00	23,02	23,02	30%	6,91
Metforminum	Farmetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.pa 10 szt.)	5909990078967	8,56	8,99	12,13	11,69	ryczałt	3,64
Metforminum	Farmetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.pa 10 szt.)	5909990078967	8,56	8,99	12,13	11,69	30%	3,95

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990079032	14,58	15,31	19,80	19,80	ryczałt	4,08
Metforminum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990789306	9,55	10,03	13,52	13,25	ryczałt	3,47
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	5,67	5,95	8,21	7,80	ryczałt	3,61
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	5,36	3,90	ryczałt	4,66
Metforminum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990789290	5,51	5,79	7,79	6,63	ryczałt	4,36
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461	31,53	33,11	36,96	15,59	ryczałt	24,57
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	7,80	8,19	9,36	3,90	ryczałt	8,66
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990624768	15,76	16,55	18,81	7,80	ryczałt	14,21
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	11,70	12,29	14,05	5,85	ryczałt	11,40
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990213436	23,64	24,82	27,96	11,69	ryczałt	19,47
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	5909991252069	22,14	23,25	29,27	29,27	ryczałt	6,40
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,38	11,95	15,79	15,59	ryczałt	3,40
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	5909990933198	16,84	17,68	22,70	22,70	ryczałt	4,80
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,69	5,97	8,23	7,80	ryczałt	3,63
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,69	5,97	8,23	7,80	30%	2,77
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260	9,69	10,17	13,66	13,25	ryczałt	3,61
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	5909990935277	14,31	15,03	19,52	19,52	ryczałt	4,08
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167	15,61	16,39	18,65	7,80	ryczałt	14,05
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174	23,38	24,55	27,69	11,69	ryczałt	19,20
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990705894	3,94	4,14	6,40	6,40	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990705474	2,00	2,10	3,27	3,27	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990705726	3,02	3,17	5,18	5,18	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990462018	2,81	2,95	4,12	3,90	ryczałt	3,42
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.pa 15 szt.)	5909990928019	4,75	4,99	6,99	6,63	ryczałt	3,56
Metforminum	Metifar, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.pa 10 szt.)	5909990495115	2,81	2,95	4,12	3,90	ryczałt	3,42
Metforminum	Siafar 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt. (8 blist.pa 15 szt.)	5909990221028	22,36	23,48	29,50	29,50	ryczałt	6,40
Metforminum	Siafar 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.pa 15 szt.)	5909990220984	5,59	5,87	8,14	7,80	ryczałt	3,54
Metforminum	Siafar 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (4 blist.pa 15 szt.)	5909990220991	11,18	11,74	15,59	15,59	ryczałt	3,20
Metforminum	Siafar 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (6 blist.pa 15 szt.)	5909990221004	16,77	17,61	22,63	22,63	ryczałt	4,80
Metforminum	Siafar 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt. (12 blist.pa 10 szt.)	5909990457236	11,23	11,79	15,64	15,59	ryczałt	3,25
Metforminum	Siafar 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (2 blist.pa 15 szt.)	5909990457212	3,19	3,35	4,52	3,90	ryczałt	3,82
Metforminum	Siafar 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.pa 10 szt.)	5909990457229	5,59	5,87	8,14	7,80	ryczałt	3,54
Metforminum	Siafar 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	8,42	8,84	11,99	11,69	ryczałt	3,50
Metforminum	Siafar 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt. (8 blist.pa 15 szt.)	5909990457335	19,09	20,04	25,53	25,53	ryczałt	5,44
Metforminum	Siafar 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (2 blist.pa 15 szt.)	5909990457311	4,75	4,99	6,99	6,63	ryczałt	3,56
Metforminum	Siafar 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	5909990457328	9,45	9,92	13,42	13,25	ryczałt	3,37
Metforminum	Siafar 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	4013054024348	14,32	15,04	19,53	19,53	ryczałt	4,08
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika									

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Clazican, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909991267155	9,72	10,21	12,58	7,98	ryczałt	7,80
Gliclazidum	Clazican, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991267162	9,72	10,21	12,58	7,98	ryczałt	7,80
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	5909990359912	8,86	9,30	10,96	5,32	ryczałt	8,84
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990795093	14,15	14,86	17,23	7,98	ryczałt	12,45
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	20,90	21,95	24,32	7,98	ryczałt	19,54
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909990774746	21,38	22,45	24,82	7,98	ryczałt	20,04
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	13,50	14,18	16,55	7,98	ryczałt	11,77
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	120 tabl.	5909991200237	25,81	27,10	31,09	15,95	ryczałt	21,54
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990647224	12,96	13,61	15,98	7,98	ryczałt	11,20
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	5909990647231	19,44	20,41	23,72	11,97	ryczałt	16,55
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	14,04	14,74	17,11	7,98	ryczałt	12,33
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	28,08	29,48	33,47	15,95	ryczałt	23,92
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	5909991267230	19,39	20,36	23,67	11,97	ryczałt	16,50
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909991004002	9,57	10,05	12,42	7,98	ryczałt	7,64
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	5909991004026	17,82	18,71	22,02	11,97	ryczałt	14,85

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Gliclazide Zentiva, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991205867	9,67	10,15	12,52	7,98	ryczałt	7,74
Gliclazidum	Glikuran, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991256548	9,18	9,64	12,01	7,98	ryczałt	7,23
Gliclazidum	Glikuran, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991263171	18,36	19,28	23,27	15,95	ryczałt	13,72
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991226299	12,92	13,57	15,93	7,98	ryczałt	11,15
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909991226305	25,84	27,13	31,12	15,95	ryczałt	21,57
Gliclazidum	Salsan, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991267186	8,91	9,36	11,73	7,98	ryczałt	6,95
Gliclazidum	Salsan, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909991267193	17,82	18,71	22,70	15,95	ryczałt	13,15
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990828340	14,04	14,74	17,11	7,98	ryczałt	12,33
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991257392	9,57	10,05	12,42	7,98	ryczałt	7,64
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990744817	4,61	4,84	6,09	3,99	ryczałt	5,30
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990744916	7,78	8,17	10,53	7,98	ryczałt	5,75
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990745012	12,96	13,61	16,92	11,97	ryczałt	9,75
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990745111	11,88	12,47	16,46	15,95	ryczałt	6,91
Glimepiridum	Avaran, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	2,16	2,27	3,52	3,52	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Avaran, tabl., 2 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	5,58	5,86	8,23	7,98	ryczałt	3,45
Glimepiridum	Avaran, tabl., 3 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	8,61	9,04	12,35	11,97	ryczałt	5,18
Glimepiridum	Avaran, tabl., 4 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	12,42	13,04	17,03	15,95	ryczałt	7,48

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Glimepiridum	Diani, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	4,10	4,31	5,56	3,99	ryczałt	4,77
Glimepiridum	Diani, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	6,70	7,04	9,41	7,98	ryczałt	4,63
Glimepiridum	Diani, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	9,61	10,09	13,40	11,97	ryczałt	6,23
Glimepiridum	Diani, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	11,83	12,42	16,41	15,95	ryczałt	6,86
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	3,88	4,07	5,32	3,99	ryczałt	4,53
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	7,85	8,24	10,61	7,98	ryczałt	5,83
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	11,55	12,13	15,44	11,97	ryczałt	8,27
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	13,81	14,50	18,49	15,95	ryczałt	8,94
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	6,32	6,64	9,01	7,98	ryczałt	4,23
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	12,58	13,21	17,20	15,95	ryczałt	7,65
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	2,97	3,12	4,37	3,99	ryczałt	3,58
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	5,94	6,24	8,61	7,98	ryczałt	3,83
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	8,91	9,36	12,67	11,97	ryczałt	5,50
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	11,83	12,42	16,41	15,95	ryczałt	6,86
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	18,36	19,28	24,52	23,93	ryczałt	10,19
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2,48	2,60	3,85	3,85	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	4,97	5,22	7,59	7,59	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	7,18	7,54	10,85	10,85	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991075378	2,72	2,86	4,11	3,99	ryczałt	3,32
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991075590	5,44	5,71	8,08	7,98	ryczałt	3,30
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991075798	8,10	8,51	11,82	11,82	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991075996	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glimarian, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991325282	2,43	2,55	3,80	3,80	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimarian, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991325305	4,59	4,82	7,19	7,19	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimarian, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991325312	6,91	7,26	10,57	10,57	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimarian, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991325329	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glitaprel, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085903	3,12	3,28	4,53	3,99	ryczałt	3,74
Glimepiridum	Glitaprel, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085927	5,69	5,97	8,34	7,98	ryczałt	3,56
Glimepiridum	Glitaprel, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085934	8,61	9,04	12,35	11,97	ryczałt	5,18
Glimepiridum	Glitaprel, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085941	11,56	12,14	16,13	15,95	ryczałt	6,58
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	2,72	2,86	4,11	3,99	ryczałt	3,32
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	5,57	5,85	8,22	7,98	ryczałt	3,44
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	17,81	18,70	23,93	23,93	ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990791712	5,35	5,62	6,87	3,99	ryczałt	6,08

17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa glikozydazy - akarboza

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990893423	10,15	10,66	14,29	14,29	30%	4,29
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990893386	5,19	5,45	7,55	7,15	30%	2,55
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990285518	13,28	13,94	17,57	14,29	30%	7,57
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990285419	7,45	7,82	9,92	7,15	30%	4,92
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990335541	22,36	23,48	28,18	21,44	30%	13,17
85.0, Hormony trzustki - glukagon									
Glucagonum	Glucagen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 flid.	5909990693313	51,81	54,40	64,34	64,34	ryczałt	3,20

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy.	13
Rys. 2. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.	33
Rys. 3. Algorytm leczenia osób starszych z cukrzycą typu 2 (IDF 2013). ³⁹	35
Rys. 4. Terapie obniżające stężenie glukozy w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2018.	37

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	8
Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.	14
Tab. 3. Powikłania cukrzycowe.	17
Tab. 4. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych - lata 2010-2015.....	19
Tab. 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych - lata 2015-2017. ^{22,23}	19
Tab. 6. Charakterystyka chorych z cukrzycą (Witek 2012).	20
Tab. 7. Insuliny ludzkie i ich analogi.	28
Tab. 8. Mieszanki insulinowe.	28
Tab. 9. Umiejscowienie semaglutylu jako agonisty receptora GLP-1 w wytycznych.	43
.....	47
Tab. 11. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.....	53
Tab. 12. Częstość powikłań cukrzycy przyjęto w analizie.....	53
Tab. 13. Prognozowana liczba chorych (rocznych terapii) leczonych semaglutylidem (niezależnie od dawki) w I i II roku finansowania.	54
Tab. 14. Prognozowana średnia liczba opakowań semaglutylidu (niezależnie od dawki) stosowana w okresie I i II roku - podsumowanie.	54
Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	55
Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	58
Tab. 17. Działania niepożądane pochodzące z długotrwałych, kontrolowanych badań fazy IIIa, w tym z badania oceniającego incydenty sercowo-naczyniowe.	59
.....	62
.....	62
Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	63
.....	65
.....	65
Tab. 23. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.	67
Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla semaglutylu w analizowanym wskazaniu.	81
Tab. 25. Wyniki porównania insuliny glargine z insuliną detemir i insuliną NPH (rekomendacja AOTMiT ⁵²).	86
Tab. 26. Wybór komparatorów dla semaglutylu.	87
Tab. 27. Dostępne badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie semaglutylu.	88

Tab. 28. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	88
Tab. 29. Status rejestracyjny insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).	89
Tab. 30. Działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych dla insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).	91
Tab. 31. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.	93
Tab. 32. Status rejestracyjny insuliny głargine.	94
Tab. 33. Działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych dla insuliny głargine. ...	95
Tab. 34. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	102
Tab. 35 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy.	104

Bibliografia

- ¹ World Health Organization. About Diabetes. <http://www.who.int/diabetes/en/> [dostęp 09.08.2018 r.]
- ² Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=1161&_tc=711FCE3BD2D9F683E223CC980CE764EE#defin [dostęp 09.08.2018 r.]
- ³ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-107 www.icd10.pl/ [dostęp 09.08.2018 r.]
- ⁴ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- ⁵ 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://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [dostęp 09.08.2018 r.]
- ⁶ 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 [dostęp 09.08.2018 r.]
- ⁷ Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009; 2:36-41. http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/200901_Farmacja_002.pdf [dostęp 09.08.2018 r.]
- ⁸ 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://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_88_130318_stanowisko_51_Lantus_wklady.pdf [dostęp 09.08.2018 r.]
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² Kutra B. Niedocukrzenie (hipoglikemia). *Medycyna Praktyczna*. <http://cukrzyca.mp.pl/sytuacje-szczegolne/show.html?id=65984> [dostęp 09.08.2018 r.]
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.

- ¹⁵ Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [dostęp 09.08.2018 r.]
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002;3(4):181-5.
- ¹⁸ International Diabetes Federation. Country Report for Poland; <https://reports.instantatlas.com/report/view/704ee0e6475b4af885051bcec15f0e2c/POL> [dostęp 09.08.2018 r.]
- ¹⁹ International Diabetes Federation <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> [dostęp 09.08.2018 r.]
- ²⁰ Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej. Warszawa, 2000.
- ²¹ 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 decludec). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/REK/RP_65_2016_Tresiba.pdf [dostęp 09.08.2018 r.]
- ²² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.12.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AWA/80_AWA_OT_4350_12_Victoza_liraglutyd_2017%2008%2031.pdf [dostęp 20.08.2018 r.]
- ²³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.11.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017_TRULICITY_dulaglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf [dostęp 20.08.2018 r.]
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf> [dostęp 09.08.2018 r.]
- ²⁶ Drągowski P, Czyżewska U, Cekała E, Lange P, Zadykowicz R, Sójka A, Brzezińska J. Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2 (39) 2014. http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2014/2/167_2_39_2014.pdf [dostęp 09.08.2018 r.]
- ²⁷ Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Grylewicz 18. J, Sielicki P. Cukrzyca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014.
- ²⁸ Najwyższa Izba Kontroli. NIK o profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-profilaktyce-i-leczeniu-cukrzycy-typu-2.html> [stan na 14.12.2018 r.]

- ²⁹ Kawalec P, Pilc A. Analiza kosztów leczenia powikłań cukrzycy poniesionych przez płatnika w Polsce w 2002 roku. *Diabetologia Praktyczna* 2004;5(1):9-14.
- ³⁰ Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli - profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. KZD.430.007.2017. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16361,vp,18887.pdf> [stan na 14.12.2018 r.].
- ³¹ National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [dostęp: 09.08.2018 r.]
- ³² 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-pdf-2185604173> [dostęp: 09.08.2018 r.]
- ³³ NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. May 2009. http://www.acdiabetis.org/docs/consens/NICE_Clinical%20Guideline_87_T2D_2009.pdf [dostęp: 09.08.2018 r.]
- ³⁴ NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes. May 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg66> [dostęp: 09.08.2018 r.]
- ³⁵ 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. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta248> [dostęp: 09.08.2018 r.]
- ³⁶ National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 203. NICE 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta203> [dostęp: 09.08.2018 r.]
- ³⁷ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2018). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2018;4(1):1-94.
- ³⁸ International Diabetes Federation, 2017. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> [dostęp 10.09.2018 r.]
- ³⁹ International Diabetes Federation, 2013. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html> [dostęp 10.08.2018 r.]
- ⁴⁰ Davies MJ, D'Alessi DA, Fradkin J, Fradkin J, Kernan J, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- ⁴¹ Nowy wspólny raport ADA i EASD 2018 - aktualizacja zaleceń. <https://diabetologia.mp.pl/wiadomosci/197639,nowy-wspolny-raport-ada-i-easd-2018-aktualizacja-zaleceń> [dostęp 13.12.2018 r.].
- ⁴² American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73-S85.
- ⁴³ Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forcica MA1; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 21;166(4):279-290.

⁴⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017), Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf> [dostęp 10.08.2018 r.]

⁴⁵ Canadian Diabetes Association. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1):S1-S325. <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf> [dostęp 10.09.2018 r.]

⁴⁶ ██████████ Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, 2018.

⁴⁷ Ozempic®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf [dostęp 08.08.2018 r.]

⁴⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.

⁴⁹ 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.

⁵⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/strona-glowna> [dostęp 08.08.2018 r.]

⁵¹ 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 żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.

⁵² 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≥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://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [dostęp 10.08.2018 r.]

⁵³ Insulatard®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf [dostęp 09.08.2018 r.]

⁵⁴ Lantus®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf [dostęp 08.08.2018 r.]

⁵⁵ 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.

⁵⁶ 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.

⁵⁷ Sieradzki J i in. Cukrzyca. Via Medica 2006;tom I, wydanie I.

⁵⁸ Narkiewicz K i in. Diabetokardiologia. Medycyna Praktyczna 2004(94):30-3.

⁵⁹ Yudkin JS, Eggleston EM. 'Hard', 'soft' and 'surrogate' endpoints in diabetes. J Epidemiol Community Health 2013;67 (4):295-7.