

Dulaglutyd (Trulicity®)
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

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2017

Autorzy raportu:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Eli Lilly Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Eli Lilly Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A, Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [Redacted] Dulaglutyd (Trulicity®) 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. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Cel analizy	12
2 Problem zdrowotny	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.1.1 Klasyfikacja	13
2.1.2 Etiologia i patogenezą	14
2.1.3 Rozpoznawanie	14
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	20
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	27
2.2.5.1 Leczenie farmakologiczne - doustne	29
2.2.5.2 Leczenie farmakologiczne – inkretynowe	32
2.2.5.3 Leczenie farmakologiczne – skojarzone	32
2.2.5.3 Leczenie farmakologiczne – insulinoterapia	33
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy	37
2.1.7.1 Wytyczne NICE 2016	37
2.1.7.2 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017)	39
2.1.7.3 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2012 i 2013)	41
2.1.7.4 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2015)	45
2.1.7.5 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2016)	48
2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2012)	50
2.1.7.7 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2013)	50
2.1.7.8 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2013 oraz aktualizacja 2016)	51
2.1.7.9 Podsumowanie	54
2.2 Wybór populacji docelowej	56
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	56
3 Interwencja	56

3.1	Charakterystyka interwencji.....	56
3.1.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	57
3.1.1.1	Mechanizm działania	58
3.1.1.2	Zarejestrowane wskazania.....	58
3.1.1.3	Dawkowanie i sposób podania.....	59
3.1.1.4	Przeciwwskazania.....	59
3.1.1.5	Przedawkowanie	60
3.1.1.6	Działania niepożądane	60
3.2	Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	62
3.2.1	Warunki refundacji dla leku Trulicity®	62
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dulaglutynu.....	63
3.2.3	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	67
3.2.4	Refundowane technologie medyczne	68
3.3	Komparatory.....	69
3.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	69
3.3.2	LAA na przykładzie Insulina glargine (Lantus).....	73
3.3.2.1	Mechanizm działania	73
3.3.2.2	Zarejestrowane wskazania.....	73
3.3.2.3	Dawkowanie i sposób podania.....	73
3.3.2.4	Przeciwwskazania.....	73
3.3.2.5	Przedawkowanie	73
3.3.2.6	Działania niepożądane	74
3.3.3	NPH na przykładzie insulina izofanowa (Insulatard Penfill).....	75
3.3.3.1	Mechanizm działania	75
3.3.3.2	Zarejestrowane wskazania.....	75
3.3.3.3	Dawkowanie i sposób podania.....	75
3.3.3.4	Przeciwwskazania.....	75
3.3.3.5	Przedawkowanie	76
3.3.3.6	Działania niepożądane	76
3.3.4	Rekomendacje refundacyjne - wcześniejsze oceny przez AOTMiT	77
3.4	Efekty zdrowotne	95
3.5	Rodzaj i jakość dowodów	96

4	Podsumowanie	97
5	Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy – stan na dzień 1 marca 2017 roku	99
	Spis tabel	106
	Spis rycin	107
	Piśmiennictwo	108

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, w skrócie NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych i jest związana z otyłością, brakiem aktywności fizycznej i złymi nawykami żywieniowymi. Jest to najczęstsza postać cukrzycy (90% chorych na świecie wg WHO).¹

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według **zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2017**. Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie²² 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.²³ 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 **wytycznymi NICE 2016** do monitorowania choroby powinna zaliczać się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta.²⁶

Zgodnie z **wytycznymi ADA/EASD 2015**, związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA_{1c}) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii.^{4,5}

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez *International Diabetes Federation*, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2015 roku wynosiło 6,2% (8,8% na świecie, 7,3% w Europie). Około 2,23 mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę (847,5 tys. stanowiła cukrzyca nierozpoznana), a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2015 roku w ww. populacji 21 483.⁶ Odsetek **cukrzycy typu 2** spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%, co daje średnio około 1,95 miliona osób w Polsce z tą chorobą.⁷

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „**Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski**”⁸ w Polsce

zapadalność rejestrowana* dla cukrzycy w 2014 roku wynosiła 143,70 tys. osób (wskaźnik zapadalności rejestrowanej†: 378,2 osób/100tys. ludności).

Dodatkowo mając na uwadze wskaźnik chorobowości rejestrowanej‡, który był na poziomie 3 769,1 osób/100 tys. ludności²³, szacuje się, że **na cukrzycę chorowało w 2014 roku w Polsce około 1 449,7 tys. osób.**

Wytyczne leczenia chorych z cukrzycą obejmują leczenie etapowe. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r. leki z grupy agonistów receptora GLP-1 stanowią zaleconą opcję leczenia w etapie 2, tj. przed decyzją o rozpoczęciu leczenia insuliną.

Obecnie w Polsce produkt Trulicity® (dulaglutyd) **nie jest objęty refundacją.**

Wnioskowe wskazanie refundacyjne dla dulaglutylu jest węższe od wskazania rejestracyjnego. We wskazaniu refundacyjnym populację docelową ograniczono do chorych z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m², co wynika z takiego samego pozycjonowania dulaglutylu jak innych preparatów z grupy GLP-1, które otrzymały pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

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

- insulina bazowa:
 - analog długodziałający (LAA)
 - insulina NPH
- leki inkretynowe:
 - inhibitory peptydazy dipeptydowej IV

* W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana była obliczana dla roku 2014 na podstawie danych NFZ z lat 2009–2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku cukrzycy było to pojawienie się pacjenta z tym rozpoznaniem w AOS, SOR lub szpitalu). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie był uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego) jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

† 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.

‡ 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

- o leki z grupy antagonistów receptora GLP-1

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić: Insulina glargine – finansowana z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”; Insulina detemir – finansowana z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”; Insulina NPH – finansowana z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich”.

Do insulin bazowych (analogów długodziałających) zaliczana jest także insulina degludec, która otrzymała pozytywną rekomendację w takim samym wskazaniu jak LAA, ale nie jest objęta refundacją.

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

Inne leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd i eksenatyd) nie są objęte refundacją, pomimo, iż uzyskały pozytywną rekomendację refundacyjną Prezesa AOTMiT.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy klinicznej, którym jest **ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa** stosowania dulaglutylu (Trulicity®) 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 w porównaniu z insuliną bazową (komparator główny), oraz dodatkowo z lekami z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), które pomimo braku refundacji otrzymały pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w identycznym jak wnioskowane wskazaniu (komparator uzupełniający).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja (P)	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²
Interwencja (I)	dulaglutyd 1,5 mg (Trulicity®, Eli Lilly)
Komparator (C)	Komparator główny: insulina bazowa Komparator uzupełniający: preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd)
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 odsetek chorych osiągniętych HbA1c <7% oraz HbA1c ≤6,5%;
- o poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- o poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- masa ciała:
 - o zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej;
- gospodarka węglowodanowa i lipidowa
 - o zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów i insuliny i glukagonu na czczo w stosunku do wartości początkowych;
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa:

- hipoglikemia
 - o epizody hipoglikemii
 - o odsetek pacjentów z hipoglikemią
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy:
 - o poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - o częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- pozostałe zdarzenia niepożądane:
 - o zgony;
 - o ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - o zdarzenia niepożądane wynikające leczenia;
 - o zaburzenia układu pokarmowego;
 - o infekcje;
 - o zaburzenia układu nerwowego.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych **Trulicity® (dulaglutyd)** w leczeniu cukrzycy typu 2.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania Trulicity w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S)⁹.

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

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja WHO).¹⁰

Cukrzyca typu 2 (dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, w skrócie NIDDM) zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych i jest związana z otyłością, brakiem aktywności fizycznej i złymi nawykami żywieniowymi. Jest to najczęstsza postać cukrzycy (90% chorych na świecie wg WHO).¹¹ U chorych zaburzone jest zarówno działanie, jak i wydzielanie insuliny, przy czym dominującą rolę może odgrywać jedna lub druga nieprawidłowość. Chorzy są mało wrażliwi na działanie insuliny (insulinooporność). Zwykle w początkowej fazie choroby insulina jest wydzielana w większej ilości, ale niewystarczająco wobec zwiększonych insulinoopornością potrzeb organizmu. Po pewnym czasie jej wydzielanie spada wskutek zniszczenia nadmiernie obciążonych komórek β wyspepek Langerhansa.

2.1.1 Klasyfikacja

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO, ADA) ma 2 podstawowe założenia:

- 1) uwzględnić czynniki etiologiczne
- 2) umożliwić modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.

Główne typy cukrzycy:

- 1) cukrzyca typu 1 - spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki przez proces immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczna), co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny
- 2) cukrzyca typu 2 - wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności
- 3) cukrzyca o znanej etiologii
- 4) cukrzyca ciążowa lub cukrzyca w ciąży¹⁰.

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10:¹²

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

- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

2.1.2 Etiologia i patogenеза

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii istotnie różnią się w zależności od typu cukrzycy.

Cukrzyca typu 1 jest schorzeniem autoimmunologicznym. W wyniku nieprawidłowej reakcji immunologicznej dochodzi do nadmiernego pobudzania układu odpornościowego i w efekcie do zniszczenia komórek β wysp trzustkowych, co prowadzi do zaniku wydzielania endogennej insuliny. Wśród czynników wpływających na zachorowalność na cukrzycę typu 1, oprócz predyspozycji uwarunkowanej genetycznie, wymienia się między innymi przebyte zakażenia wirusowe (*Coxsackie*, CMV, świnka, różyczka i in.), dietę (wczesne karmienie w okresie niemowlęcym białkiem mleka krowiego), ekspozycję na toksyny β -komórkowe, stres. Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy.

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska:

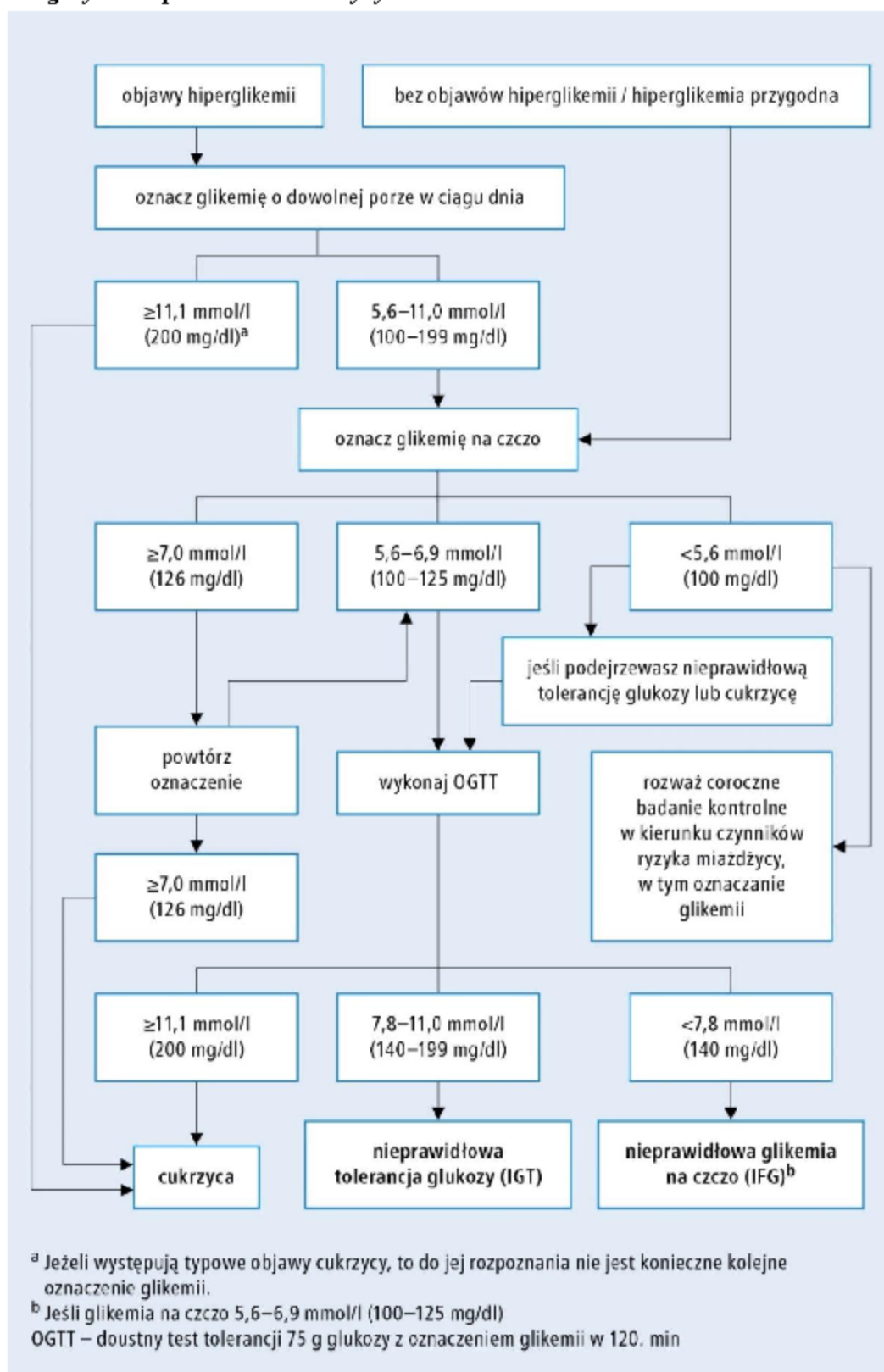
- 1) interakcja między czynnikami genetycznymi a czynnikami środowiskowymi (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna),
- 2) różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i insulinooporność.^{10,13,14}

2.1.3 Rozpoznawanie

Cukrzyca dość często przebiega bezobjawowo (do 20% przypadków w polskim badaniu Screen-Pol), jednak także wówczas prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów tych chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej poprzedzające cukrzycę. Należy zatem dążyć do wczesnego rozpoznania, czynnie poszukując cukrzycy i stanu przedcukrzycowego. Ze względu na skąpoobjawowy lub bezobjawowy przebieg rozpoznawanie powinno się ustalać za pomocą badań laboratoryjnych. Aktualne kryteria ustalono w dużym stopniu na podstawie ryzyka powikłań przewlekłych¹⁰.

Algorytm rozpoznawania cukrzycy przedstawiono na ryc. 1.

Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy.¹⁰



2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką przebiegu choroby. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo.

Typowymi objawami są:

- 1) wielomocz (poliuria)
- 2) wzmożone pragnienie (polidypsja)
- 3) osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii)
- 4) chudnięcie (rzadziej).

Objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż typu 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa, które bywają pierwszą zauważoną manifestacją cukrzycy typu 1, zwłaszcza u dzieci i młodzieży. Rzadkim objawem jest skłonność do ropnych zakażeń skóry lub zakażeń układu moczowo-płciowego. Należy wnikliwie pytać pacjenta o wszystkie wymienione dolegliwości, ponieważ często chorzy ich nie dostrzegają lub niezapytani nie informują o nich¹⁰.

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

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

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
leczenie	insulinoterapia	doustne leki hipoglikemizujące
leczenie wyłącznie dieta	nie skuteczne	często skuteczne
remisja	przejściowa	długotrwała

Przebieg naturalny

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

Postać LADA cechuje się długotrwałym „tłącym” przebiegiem, wynikającym prawdopodobnie z pewnej „równowagi” genetycznych czynników predysponujących i ochronnych w odniesieniu do procesu autoimmunologicznego. Do ujawnienia się pełnego obrazu klinicznego dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia, co może prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych zamiast bezwarunkowego wdrożenia insulinoterapii. Wieloletni przebieg pozornie łagodnej hiperglikemii, nawet z okresowym cofaniem się zaburzeń biochemicznych, może sprzyjać podstępniemu rozwojowi przewlekłych powikłań, tak więc w chwili wykrycia cukrzycy LADA często występuje już nefropatia lub retinopatia.¹⁰

Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność

wydzielnicza komórek β jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek β zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinowrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze jednak wyczerpywanie się rezerw komórek β jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymaga rozpoczęcia leczenia insuliną. Brytyjskie badanie UKPDS potwierdziło ten postępujący charakter choroby, wymagający modyfikacji leczenia od zmieniającej się sytuacji patofizjologicznej. Niewyrównanie metaboliczne zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.¹⁰

Powikłania

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe.

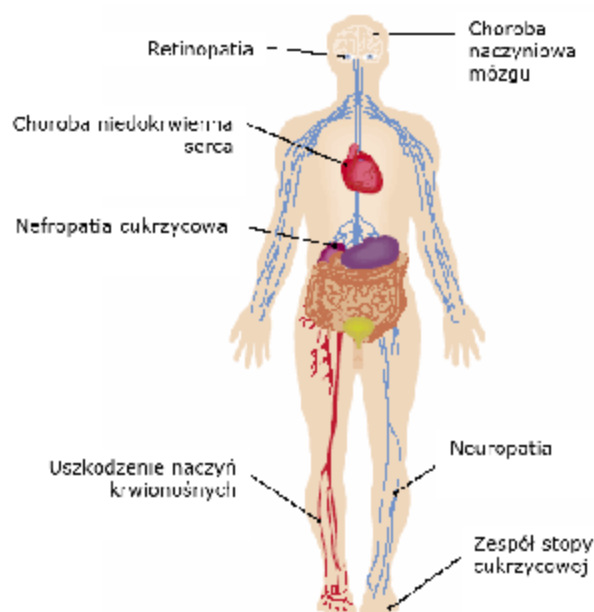
Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową.

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makroangiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.¹⁶

Tab. 3. Powikłania cukrzycowe.¹⁰

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

Ryc. 2. Przewlekłe powikłania cukrzycy.



Źródło: www.idf.org

Rokowanie

Istotne znaczenie dla rokowania w przypadku cukrzycy typu 1 ma dynamika rozwoju powikłań przewlekłych. Przeżywalność zmniejszają głównie:

- 1) neuropatia wegetatywna sercowo-naczyniowa - w ciągu 3 lat umiera ~50% chorych
- 2) nefropatia ze schyłkową niewydolnością nerek - rocznie umiera ~30% chorych.

Rokowanie odnośnie do inwalidztwa jest niekorzystne w retinopatii cukrzycowej i zespole stopy cukrzycowej. Dobra kontrola glikemii może poprawić rokowanie dzięki zapobieganiu powikłaniom przewlekłym lub hamowaniu ich rozwoju. Udowodniono to w odniesieniu do nefropatii i retinopatii. Zmniejszenie odsetka HbA1c o 1% zmniejszyło ryzyko retinopatii o 45%.¹⁰

Cukrzyca typu 2

Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe. Choć cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się

z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiągniętego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągnąć stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.¹⁰

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Cukrzyca jest chorobą społeczną -chorobowość przekracza 1% i stale rośnie. Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (46-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). ONZ uznaje cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.¹⁰

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.¹⁰

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na ~200. Wiek zachorowania: na ogół >30 rż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70. rż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce ~15 na 100 000 osób (> 75. rż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.¹⁰

Raport International Diabetes Federation (IDF 2015-2016)^{17, 19}

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez *International Diabetes Federation*, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2015 roku wynosiło 6,2% (8,8% na świecie, 7,3% w Europie). Około 2,23 mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę (847,5 tys. stanowiła cukrzyca nierozpoznana), a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2015 roku w ww. populacji 21 483.¹⁷ Odsetek **cukrzycy typu 2** spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%, co daje średnio około 1,95 miliona osób w Polsce z tą chorobą.¹⁸

Raport IDF za 2016 rok wskazuje, iż rozpowszechnienie cukrzycy sięga w Polsce 9,5%, z czego 9,8% dotyczy populacji mężczyzn a 9,3% występuje w populacji kobiet.¹⁹ Co odpowiada 3 653 185 chorych ogółem, w przeliczeniu na 38 454 576 osób w Polsce, z

czego 1 823 527 było chorych mężczyzn (w przeliczeniu na 18 607 417 mężczyzn ogółem) i 1 845 786 było chorych kobiet (w przeliczeniu na 19 847 159 kobiet ogółem).²⁰

Dane NFZ 2010-2015^{16, 21}

Najbardziej wiarygodne dane w odniesieniu do liczby chorych z cukrzycą typu 2, tj. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, podane w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla insuliny glargine (Nr: AOTM-OT-4350-1/2013) oraz insuliny degludek (Nr: AOTM-OT-4350-9/2016) oraz zebrano w poniższych tabelach. Zgodnie z nimi populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 w 2011 r. wyniosła ok. 2,3 mln chorych, a w 2012 r. – ok. 2,2 mln chorych (o 50 405 chorych mniej niż w 2011 r., tj. o ok. 2,2%).¹⁶ Z danych udostępnionych przez NFZ wynika, że pacjenci stosujący insulinoterapię stanowią 30-32% wszystkich pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy (ogółem).

Według najbardziej aktualnych publicznie dostępnych danych NFZ, w 2015 roku populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 wynosiła 1,6 mln chorych (patrz Tab. 5).²¹ Ta liczba może być obecnie uznana za najbardziej wiarygodną i może stanowić punkt wyjścia do oszacowań populacji docelowej.

Tab. 4. Populacja pacjentów z T2DM (E.11 według ICD-10) i T1DM (E.10 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.¹⁶

Typ cukrzycy	2011	2012
T2DM – cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580
T1DM – cukrzyca typu 1	533 198	475 941

Tab. 5. Liczebność populacji w nioskowanej w g danych NFZ i ekspertów klinicznych.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 OT4350.13.2016						
Rozpoznanie cukrzyca	2 500 000					
Pacjenci wymagający insulinoterapii	Ok. 25% pacjentów z cukrzycą – 625 000					

Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy (Witek 2012)²²

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
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	mg/dl		134,0		124,6		126,1

Parametr	Jednostka	Typ 1, N	Typ 1, wartość	Typ 2, N	Typ 2, wartość	Typ 1 i 2, N	Typ 1 i 2, wartość
czczo							
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”²³

Zgodnie z danymi przedstawionymi w projekcie współfinansowanym z Europejskiego Funduszu Społecznego pt. „Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski”.²³ w Polsce

zapadalność rejestrowana[§] dla cukrzycy w 2014 roku wynosiła 143,70 tys. osób (wskaźnik zapadalności rejestrowanej^{**}: 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^{††}, który był na poziomie 3 769,1 osób/100 tys. ludności²³, szacuje się, że **na cukrzycę chorowało w 2014 roku w Polsce około 1 449,7 tys. osób.**

Lecznictwo zamknięte

W roku 2014 w Polsce odnotowano 87,5 tys. hospitalizacji z powodu cukrzycy. Województwa różnią się między sobą, jeżeli chodzi o liczbę hospitalizacji na 100 tys. ludności – najniższą wartość zaobserwowano w województwie pomorskim – (160,6); najwyższą zaś w województwie łódzkim (291,3). Hospitalizacje dorosłych z powodu cukrzycy odbywają się głównie na oddziale chorób wewnętrznych oraz diabetologicznym (łącznie ok. 77%). Natomiast jeżeli chodzi o zakresy leczenia jest rozliczane głównie w ramach chorób wewnętrznych oraz diabetologia (ok. 84%).

W przypadku dzieci dominującymi oddział/zakres jest diabetologii dziecięcej lub oddział/zakres endokrynologii dziecięcej – istnieją tutaj istotne różnice pomiędzy województwami. Pacjenci dorośli hospitalizowani są w trybie nagłym (67%), w przeciwieństwie do dzieci, które głównie hospitalizowane są w trybie planowym (ok. 66%). Przeciętna długość pobytu z powodu hospitalizacji cukrzycy wynosiła w Polsce 7,8 dnia w przypadku dorosłych, 4,6 dnia w przypadku dzieci. Przeciętny wiek hospitalizowanego pacjenta dorosłego to 62,7 lat, zaś zgodnie z wartościami współczynnika Charlson średni udział pacjentów z współczynnikiem wyższym niż 0 wynosi 40%. Z danych wynika, że cukrzyca jest chorobą, która towarzyszy wielu innym rozpoznaniom. W Polsce, najczęściej cukrzycę wykazano jako rozpoznanie współistniejące w hospitalizacjach z rozpoznaniem (wg klasyfikacji ICD-10) E66 -

[§] W przypadku chorób przewlekłych zapadalność rejestrowana była obliczana dla roku 2014 na podstawie danych NFZ z lat 2009–2015 (możliwość analizy historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok w przód - w przypadku cukrzycy było to pojawienie się pacjenta z tym rozpoznaniem w AOS, SOR lub szpitalu). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie był uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego) jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2014.

^{**} 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.

^{††} 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

Otyłość (24% hospitalizacji), E78 - Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie (18% hospitalizacji).²³

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna

Liczba porad w poradniach diabetologicznych dla dorosłych jak i w poradniach diabetologicznych dla dzieci na 100 tys. ludności w Polsce w 2014 r. była zróżnicowana wśród województw. W przypadku dorosłych 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.²³

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.²⁴ 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.²⁵

Podsumowanie

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

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

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2010-2015 odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtował się na poziomie od 1,5 mln do 1,6 mln chorych. Z perspektywy płatnika wartości te mogą stanowić najbardziej wiarygodne źródło informacji i mogą być podstawą do dalszych oszacowań populacji docelowej.

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

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

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

- 1) edukacja terapeutyczna
- 2) leczenie dietetyczne
- 3) wysiłek fizyczny
- 4) leczenie farmakologiczne
 - a) doustnymi lekami hipoglikemizującymi
 - b) lekami działającymi na układ inkretynowy
 - c) insuliną
- 5) zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej
- 6) leczenie powikłań cukrzycy¹⁰

Postępowanie nefarmakologiczne ma takie samo znaczenie jak farmakoterapia. Polega na wdrożeniu prozdrowotnego stylu życia, jest niezbędne w każdym typie cukrzycy i musi towarzyszyć leczeniu farmakologicznemu.¹⁰

Zgodnie z wytycznymi **Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r.**, celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. U osób starszych, w sytuacji współistnienia schorzeń towarzyszących i o ile prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, kryteria wyrównania należy złagodzić do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. Przy określaniu celu i dokonywaniu wyboru strategii terapeutycznej należy uwzględnić następujące elementy: ³²

- 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.³²

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

Postępowanie nefarmakologiczne ma takie samo znaczenie jak farmakoterapia i polega na wdrożeniu prozdrowotnego stylu życia. Jest niezbędne w każdym typie cukrzycy i musi towarzyszyć leczeniu farmakologicznemu.¹⁰

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy agoniści receptora **GLP-1 (do których należy dulaglutyd)** umiejscowieni są w drugim z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 w ramach terapii doustnej skojarzonej (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią.³²

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 dulaglutylu, a w

rozd. 3.2.3 zebrano rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania dulaglutynu w cukrzycy.

2.2.5.1 Leczenie farmakologiczne - doustne

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

- 1) **leki hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika:** pobudzają komórki β wysp trzustkowych do zwiększonego wydzielania insuliny poprzez wiązanie się z receptorem SUR1; różnią się siłą i czasem działania; (gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd).
- 2) **leki antyhiperglikemiczne**
 - a) pochodna biguanidu (**metformina**) - hamuje wątrobową produkcję glukozy, nasila beztlenową przemianę glukozy, zwiększa wrażliwość na insulinę, powoduje zmniejszanie masy ciała, poprawę profilu lipidowego i obniżenie ciśnienia tętniczego.
 - b) inhibitor α -glukozydazy (**akarboza**) - ma $\sim 100\ 000$ razy większe powinowactwo do α -glukozydazy (enzymu rąbka szczoteczkowego kosmków jelitowych) niż oligosacharydy, powodując przejściowe prawie całkowite zablokowanie jej działania, co spowalnia końcowy enzymatyczny etap trawienia polisacharydów, oligosacharydów i niektórych disacharydów (maltozy, sacharozy).
 - c) inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (**DPP-4**), zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn). Omówiono w rozdz. 2.2.5.2.
 - d) inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego 2 (**SGLT-2**), odpowiedzialnego za reabsorpcję $\sim 90\%$ glukozy z moczu, tzw. flozyny lub gliflozyny - ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy w cewce bliższej nefronu i w ten sposób zwiększają wydalanie jej nadmiaru z moczem, sprzyjają redukcji masy ciała i obniżają ciśnienie tętnicze.
 - e) agonista receptora jądrowego PPAR- γ , należący do pochodnych tiazolidynodionu (**pioglitazon**) - zmniejsza insulinoporność w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby, i w konsekwencji zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy we krwi.¹⁰

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.

Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiono na ryc. 2.

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

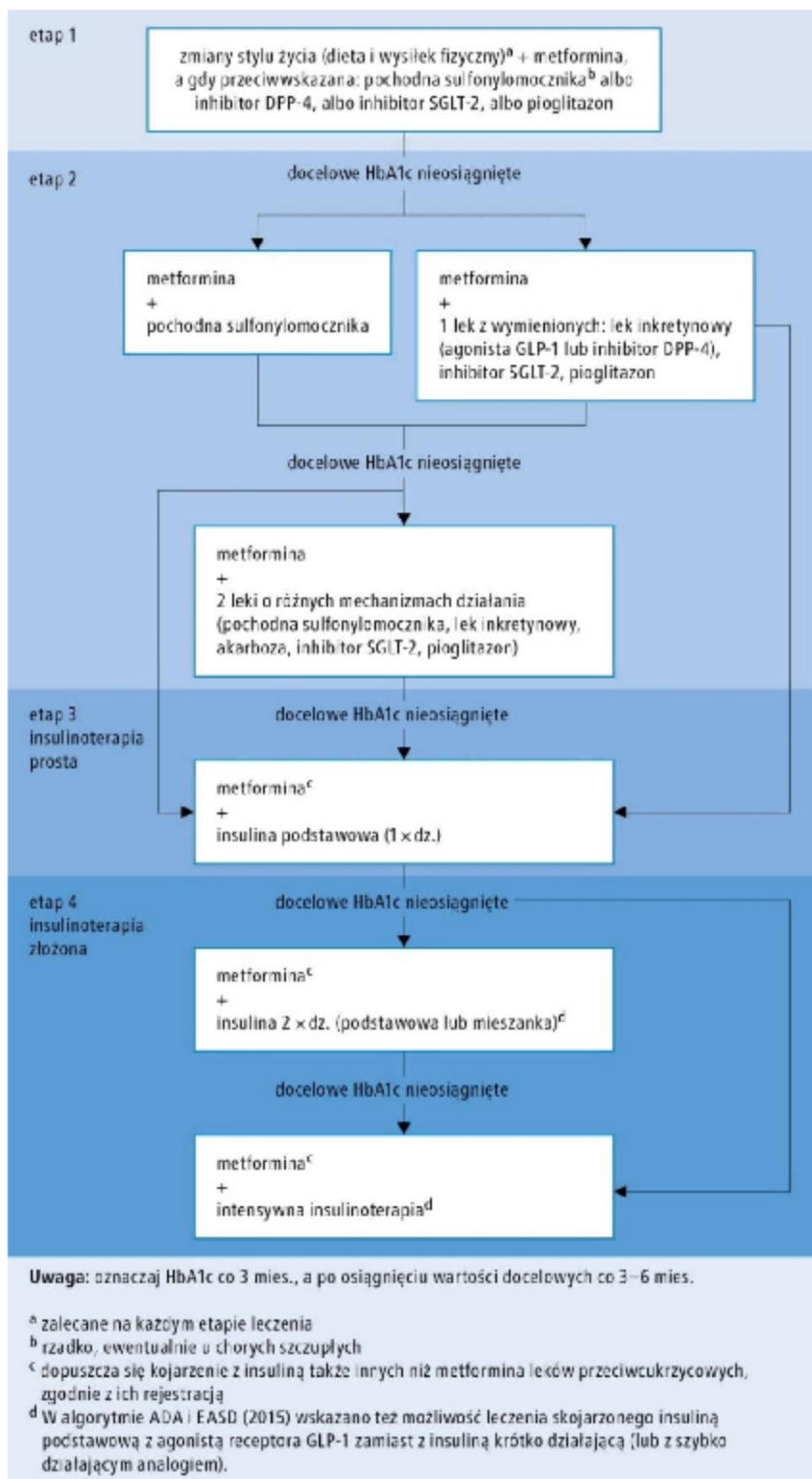
Dopuszczalne jest także, zwłaszcza przy nietolerancji metforminy, rozpoczęcie terapii **pochodną sulfonilomocznika, gliptyną, flozyną lub pioglitazonem**.

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.

Według zaleceń ADA i EASD (2015) poza metforminą, która jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2, nie wyróżnia się żadnej grupy leków i podkreśla się znaczenie indywidualizacji leczenia. Podejmując decyzję o zmianie leczenia, należy uwzględniać cechy danego pacjenta oraz jego preferencje, i wybierając kolejny lek doustny, brać pod uwagę nie tylko jego skuteczność (wpływ na HbA1c), ale też ryzyko hipoglikemii u danego chorego, wpływ na masę ciała, możliwe działania uboczne oraz koszt. Pomocne może być określenie aktualnie dominującego mechanizmu patogenetycznego – insulinooporności albo upośledzenia wydzielania insuliny. Na przewagę insulinooporności wskazują: otyłość (BMI \geq 30 kg/m²), otyłość brzuszna, zwiększone stężenie insuliny na czczo lub zwiększony wskaźnik insulinooporności [HOMA-IR] $>$ 5 pkt. W przypadku nietolerancji metforminy można zastosować pochodną sulfonilomocznika albo inhibitor DPP-4 (wybierając lek zarejestrowany do takiego stosowania), przy czym według zaleceń PTD u chorych z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem hipoglikemii i z nieprawidłową czynnością nerek preferuje się gliptyny (inhibitory DPP-4). Można również (wg PTD 2016) rozpocząć terapię flozyną lub pioglitazonem, uwzględniając potencjalne korzyści oraz przeciwwskazania do stosowania tych leków.

Wszystkie nowe grupy leków uwzględniono w algorytmie leczenia cukrzycy w zaleceniach PTD (2017). Badane są klinicznie leki o innych mechanizmach działania, takie jak szybko działająca bromokryptyna (hamowanie aktywności współczulnej), aktywatory glukokinazy, stymulatory białek G i inne.¹⁰

Ryc. 3. Algorytm leczenia chorych na cukrzycę typu 2 (na podstawie wytycznych ADA i EASD [2015] i PTD [2016]).¹⁰



2.2.5.2 Leczenie farmakologiczne – inkretynowe

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

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

2) **inhibitory DPP-4** (zwane gliptynami) – linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna; silne wybiórcze inhibitory DPP-4, hamują inaktywację endogennych inkretyn (GLP-1 i GIP), zwiększają wrażliwość komórek β na glukozę i zależne od glukozy wydzielanie insuliny; stosowane doustnie.¹⁰

2.2.5.3 Leczenie farmakologiczne – skojarzone

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

Insulinoterapię rozpoczyna się wówczas, gdy leczenie skojarzone samymi lekami doustnymi lub lekami doustnymi i analogiem GLP-1 jest nieskuteczne; można ją rozważyć nawet wówczas, gdy stosowanie samej metforminy jest niewystarczające. Korzystane w leczeniu cukrzycy typu 2 jest skojarzenie leków doustnych z insuliną. Leczenie to stanowi pomost między leczeniem doustnym a insulinoterapią, umożliwiając choremu zapoznanie się z zasadami stosowania insuliny i odbycie odpowiedniego szkolenia. Jedynie w leczeniu skojarzonym można wstrzykiwać insulinę 1 x dz. Lekiem zalecanym do stosowania z insuliną w leczeniu cukrzycy typu 2, który stosuje się również w intensywnej insulinoterapii, jest metformina, w szczególności u osób z nadwagą lub otyłością. Można również stosować akarbozę. W sytuacji bardzo dużej hiperglikemii u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, można rozpoczynać leczenie insuliną, a po wyrównaniu glikemii i stanu metabolicznego chorego przejść na leczenie doustne.

Insulinoterapię rozpoczyna się początkowo w 1 wstrzyknięciu jako leczenie skojarzone z metforminą (insulinoterapia prosta – rodz. 2.2.5.3); następnie, jeśli nie osiąga się określonych dla danego pacjenta celów leczenia – stosuje się insulinę w \geq 2 dawkach

dziennie (insulinoterapia złożona – rodz. 2.2.5.3) w skojarzeniu z metforminą, jeśli nie jest ona przeciwwskazana. Według schematu ADA/EASD (2015) możliwe jest kojarzenie insuliny podstawowej z agonistą receptora GLP-1, (ryc. 3).¹⁰

2.2.5.3 Leczenie farmakologiczne – insulinoterapia

Wskazania do insulinoterapii

- 1) cukrzyca typu 1
 - a) u dzieci i młodzieży
 - b) u dorosłych
 - c) cukrzyca LADA od chwili rozpoznania
- 2) cukrzyca typu 2
 - a) wtórna nieskuteczność leków doustnych (HbA1c > 7% pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej)
 - b) przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie)
 - c) leczenie czasowe (m.in. świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią (> 16,7 mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi).¹⁰

Rodzaje insuliny

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

Najszybciej i najkrócej działają szybko działające **analogi insuliny ludzkiej**. Szybko działające analogi insuliny wstrzykuje się najczęściej przed rozpoczęciem spożywania posiłku, natomiast krótko działające insuliny ludzkie – do 30 min wcześniej. Analogi długodziałające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, gdyż ich stężenie we krwi jest równomierne, co znacznie ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii (tab. 7).

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 (tab. 8).

Tab. 9. Insuliny ludzkie i ich analogi.¹⁰

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

Tab. 10. Insuliny ludzkie i ich analogi.¹⁰

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

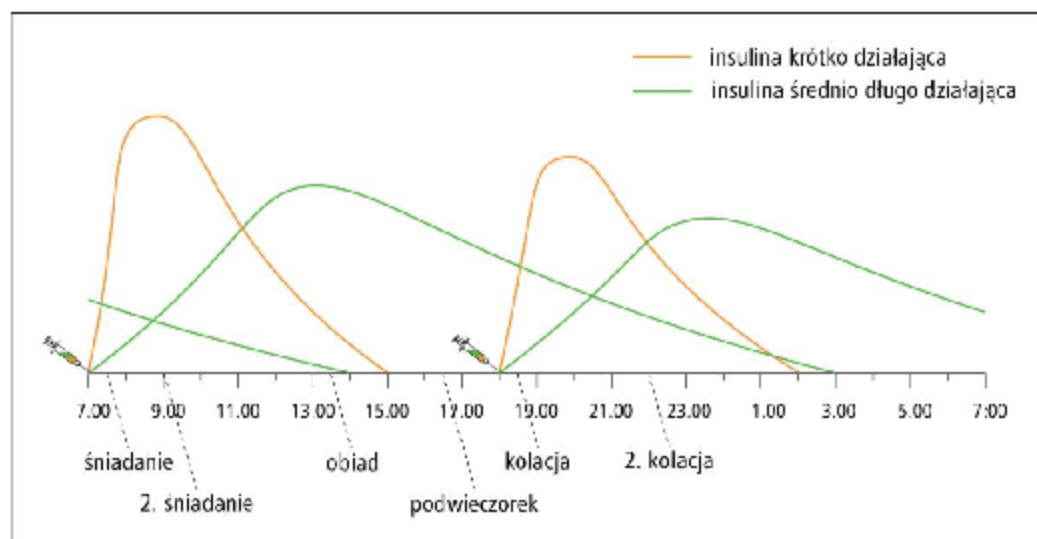
Insulinoterapia złożona

Stosowanie mieszanek insulinowych pozostaje podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2 (Ryc. 4). 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 (Ryc. 5), natomiast stosowanie w porze posiłków szybko działających analogów wiąże się

często z koniecznością 2 wstrzyknięć insuliny NPH lub stosowania długo działającego analogu (Ryc. 6).

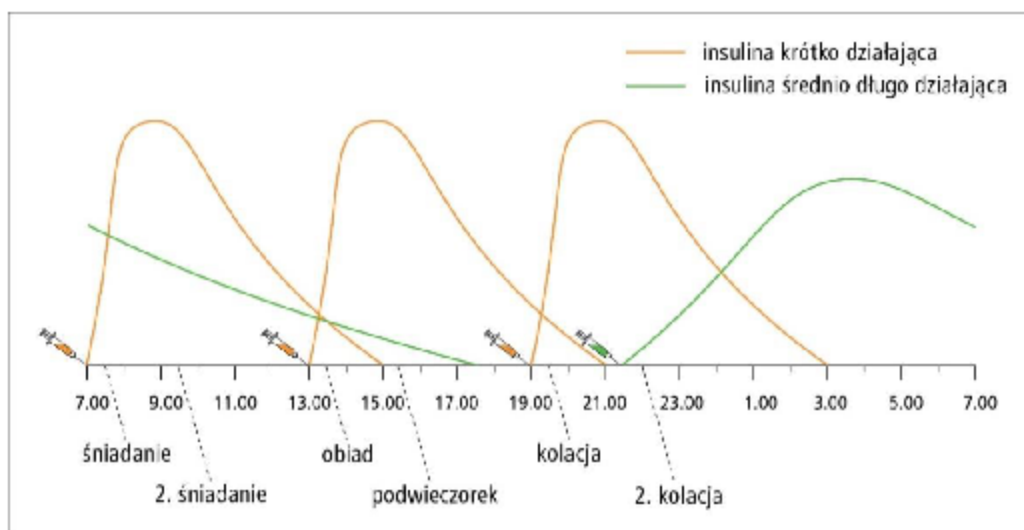
Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w przypadku zapotrzebowania na insulinę > 40 j. na dobę można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek; można także rozważyć stopniowe dołączenie do insuliny o przedłużonym działaniu (podawanej 1 lub 2 × dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego do 1-3 posiłków. Wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny. W przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 j. na dobę należy rozważyć trzecie wstrzyknięcie insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego w porze obiadu, ewentualnie rozważyć wdrożenie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć (intensywnej insulinoterapii).³²

Ryc. 4. Schemat leczenia mieszaną insulin ludzkich po dawaną 2 x dz. (krótko działająca insulina z insuliną średnio długo działającą).



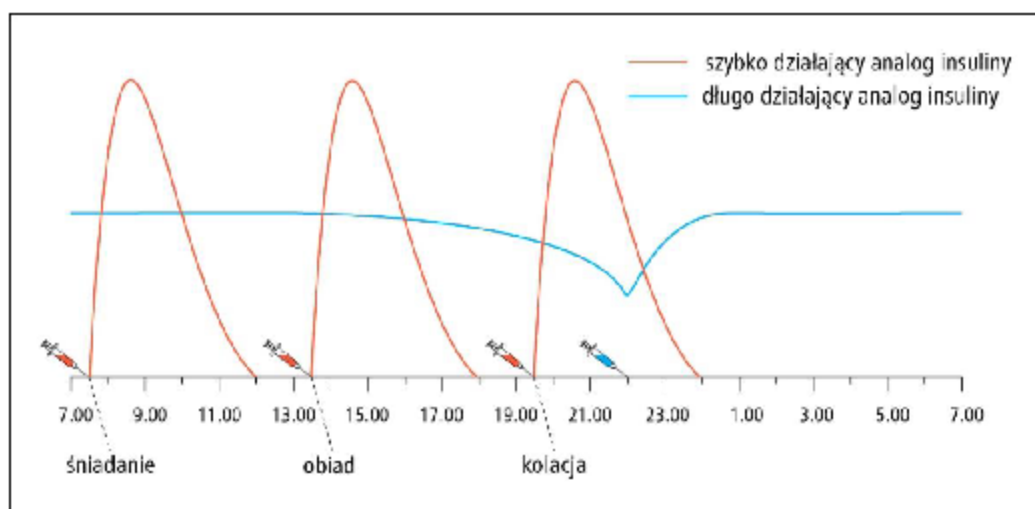
Źródło: Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.

Ryc. 5. Intensywna insulinoterapia w modelu 4 w strzyknięć dziennie (krótko działająca insulina w skojarzeniu z insuliną średnio długo działającą).



Źródło: Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.

Ryc. 6. Intensywna insulinoterapia w modelu 4 w strzyknięć dziennie (szybko działający analog insuliny w skojarzeniu z analogiem długo działającym).



Źródło: Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy

Wyszukiwanie przeprowadzono w 25.01.2017 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE 2015 oraz aktualizacja 2016
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2017)
- Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF 2012)
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2015)
- Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA 2016)
- Amerykańskie Kolegium Lekarzy (ACP 2012)
- Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2010 oraz aktualizacja 2013)
- Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (CDA 2013 oraz aktualizacja 2016)

2.1.7.1 Wytyczne NICE 2016

Poniżej przedstawiono najnowsze wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) z 2015 roku oraz aktualizacja 2016.^{26,27} Zastępują one wytyczne NICE CG87, CG66, TA 248 (eksenatyd) i TA 203 (liraglutyd).^{28,29,30,31}

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:
 - o 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);
 - o 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 pioglitazonu (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:
 - o 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 \geq 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;
 - 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,

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

2.1.7.2 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017)³²

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

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

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów (Ryc. 7).

Etap I - monoterapia:

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą;
- aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;
- w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4, lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-g nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;
- skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.

Etap II - terapia doustna skojarzona:

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

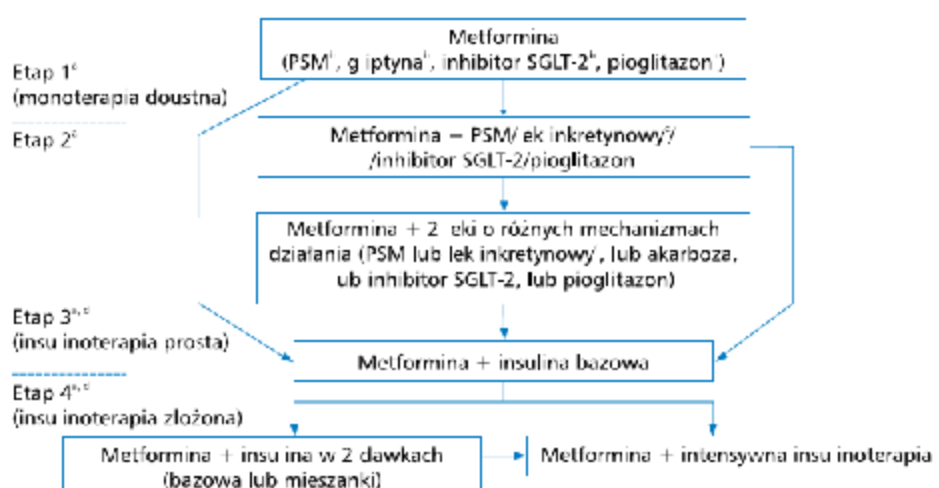
Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

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

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

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

Ryc. 7. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2



PSM — pochodna sulfonilomocznika

^ana każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

^bw przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

^cagonista receptora GLP-1 lub gliptyna

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

2.1.7.3 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF 2012 i 2013) ^{33,34}

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

Kontrola glikozji

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

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

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

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

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

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

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

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

Rozpocząć insulinoterapię przy zastosowaniu:

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

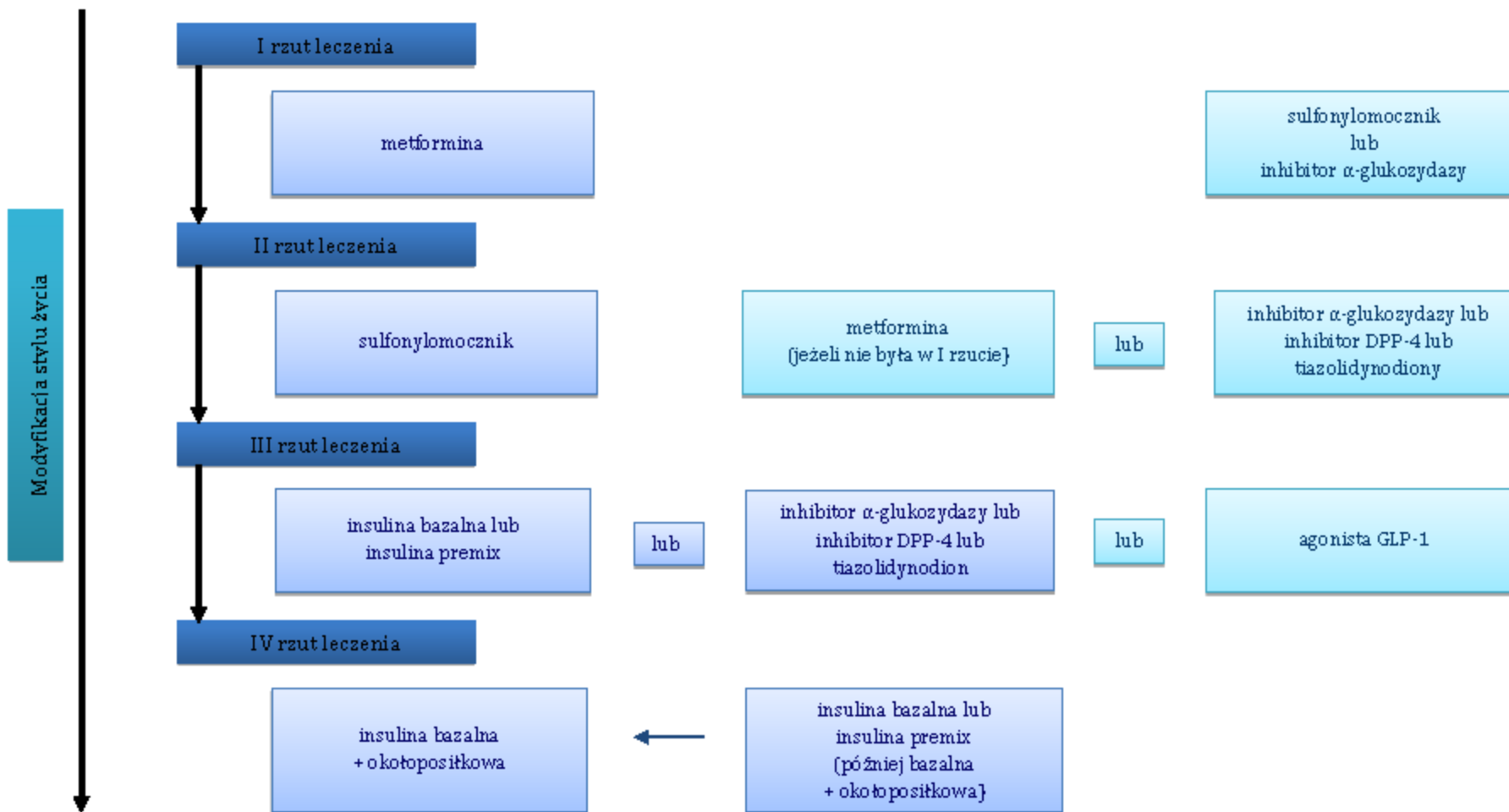
Celem leczenia jest uzyskanie stężenia glukozy przed posiłkiem <6.5 mmol/l (<115 mg/dl).

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

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

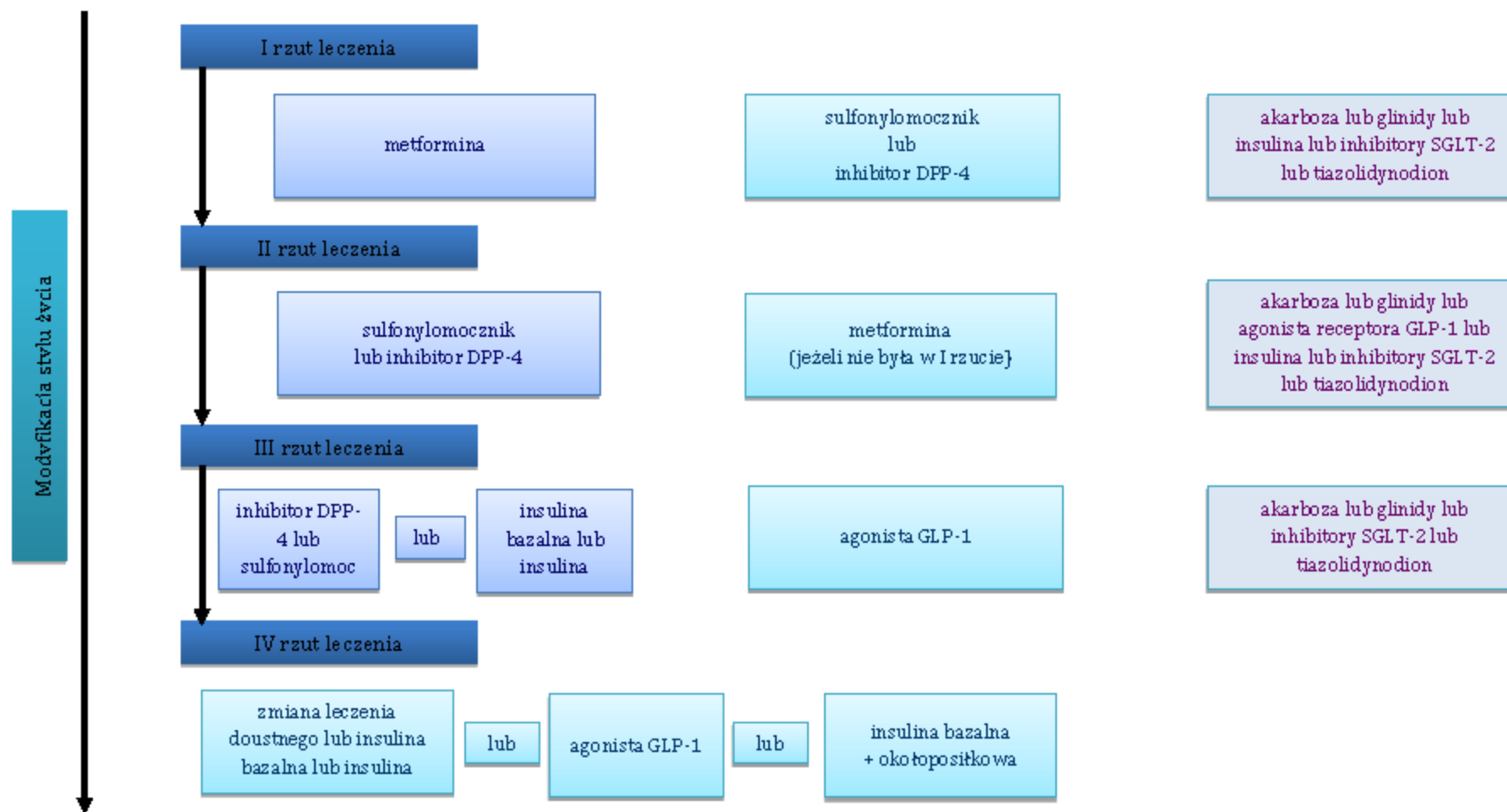
Algorytm leczenia zgodnie z rekomendacjami IDF z 2012 r. przedstawiono na Ryc. 8, a postępowanie u osób starszych, zgodnie z rekomendacjami IDF z 2013 r. – na Ryc. 9.

Ryc. 8. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (IDF 2012).³⁵



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

Ryc. 9. Algorytm leczenia osób starszych z cukrzycą typu 2 (IDF 2013).



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

2.1.7.4 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ADA i EASD 2012 oraz aktualizacja 2015) ^{36,37}

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD) w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 obejmują czteroetapowy algorytm postępowania (Ryc. 10).

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

Etap I (monoterapia, etap początkowy): leczenie metforminą od momentu diagnozy (lub wkrótce po diagnozie), chyba że istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do etapu II.

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

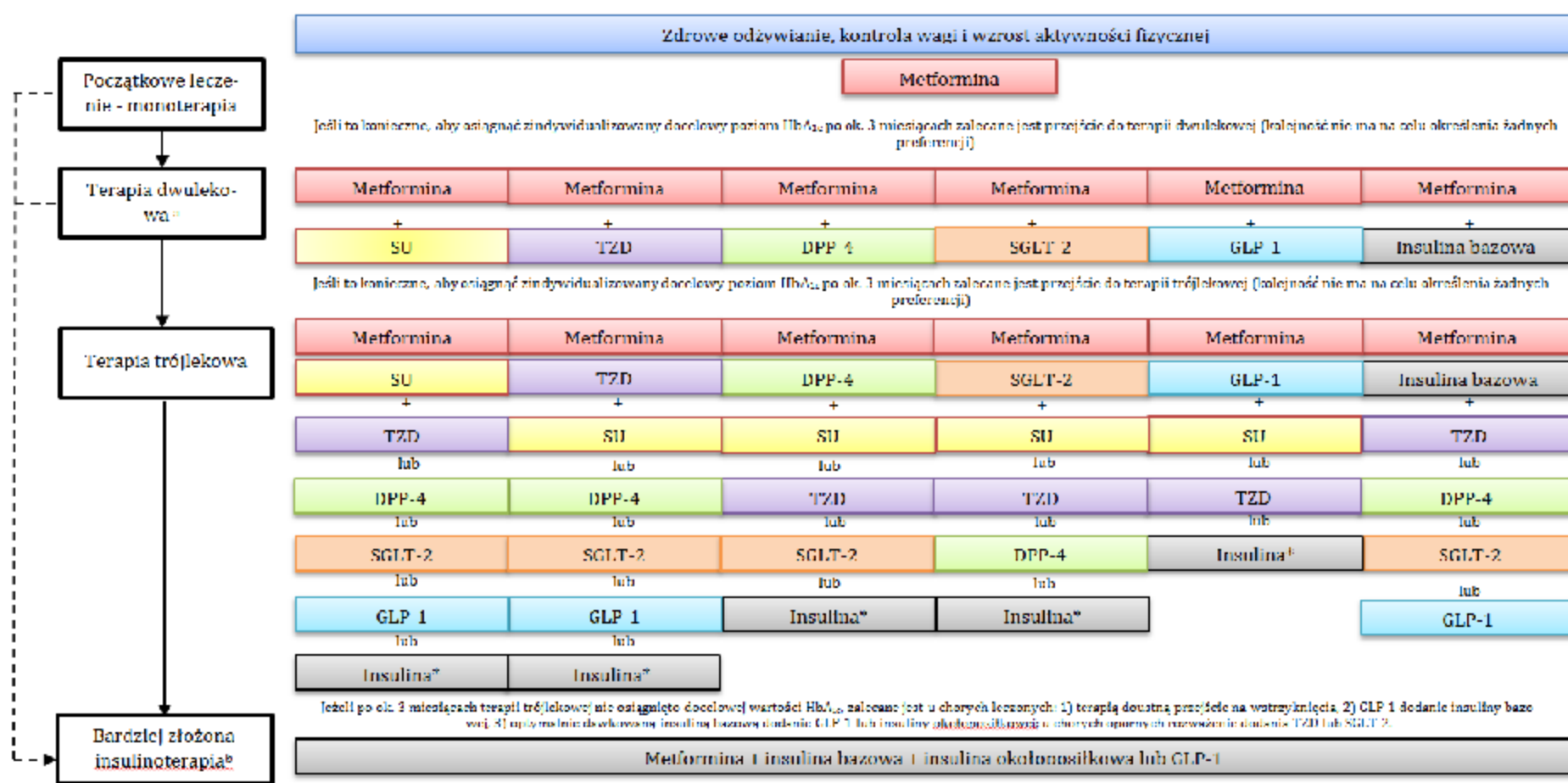
Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny (meglitinidy, inaczej glinidy) stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika (tj. u chorych spożywających posiłki nieregularnie lub z późną poposiłkową hipoglikemią w trakcie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika). Inne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

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

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

początkowa insulina bazowa + okołoposiłkowa. Schemat terapeutyczny powinien zawierać insulinę bazalną (np. NPH, glargine, detemir, degludec) przed przejściem do bardziej złożonej insulinoterapii.

Ryc. 10. Terapia przeciwhiperglikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2015.



^a z wyjątkiem insuliny bazowej (NPH, glargine, detemir, degludec); DPP-4 – inhibitorzy dipeptydylowej peptydazy-4; GLP-1 – agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1; SU – pochodne sulfonylomocznika; TZD – glazolidymidony; z zalecaną jest również możliwość rozpoczęcia terapii od tego etapu u osób z bardzo wysokim poziomem HbA_{1c} (np. >9,0%); ^b – zalecane jest również użycie insuliny okalonsulfonywej; rozpoczęcie terapii od tego etapu u osób ze stężeniem glukozy >300-500 mg/dl (>16,7-27,8 mmol/l) i/lub HbA_{1c} >10,0-12,0% szczególnie przy obecności cech katabolicznych (w tym przypadku preferowana jest jako terapia początkowa insulina bazowa – okalonsulfonywa).

2.1.7.5 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2016) ^{3B}

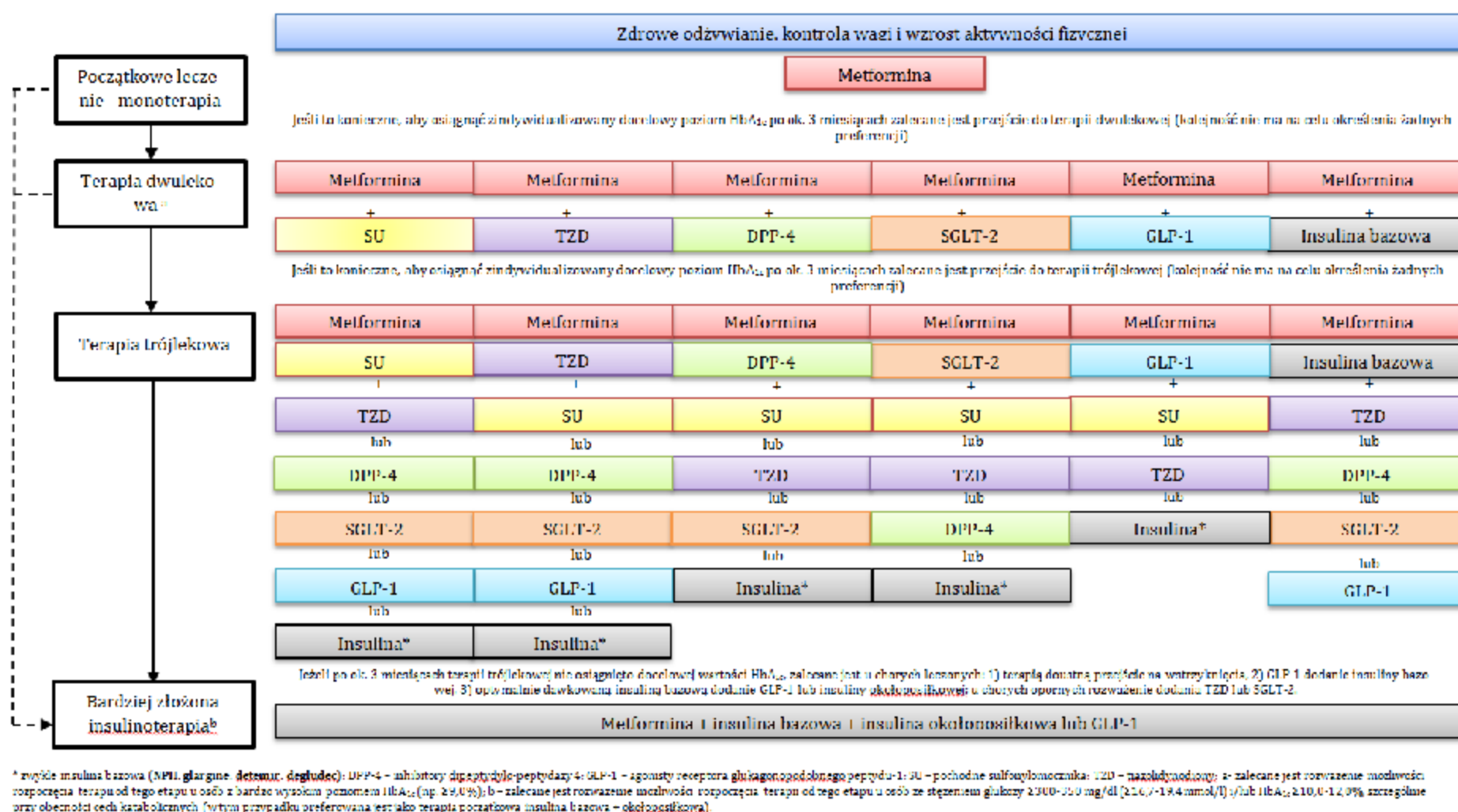
Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association, ADA*) w odniesieniu do farmakoterapii cukrzycy typu 2 obejmują czteroetapowy algorytm postępowania (patrz Ryc. 10), taki sam jak w przypadku zaleceń ADA/EASD z 2015 r.

Zalecenia dotyczące farmakologicznego i ogólnego leczenia cukrzycy typu 2:

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

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawiono na Ryc. 11.

Ryc. 11. Terapia przeciwhiperglikemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2016.



2.1.7.6 Zalecenia Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ACP 2012) ³⁹

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

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

2.1.7.7 Zalecenia Szkockiej Międzyuczelnianej Sieci ds. Formułowania Wytycznych (SIGN 2013) ⁴⁰

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

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

- Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA1c nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej (stopień rekomendacji A).
- Podawanie insuliny NPH raz dziennie (przed snem) zalecane jest podczas dodania insuliny do terapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Analogi insuliny bazowej należy rozważyć, jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji A).
- Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii (stopień rekomendacji A).

2.1.7.8 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA 2013 oraz aktualizacja 2016) ^{41,42}

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

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

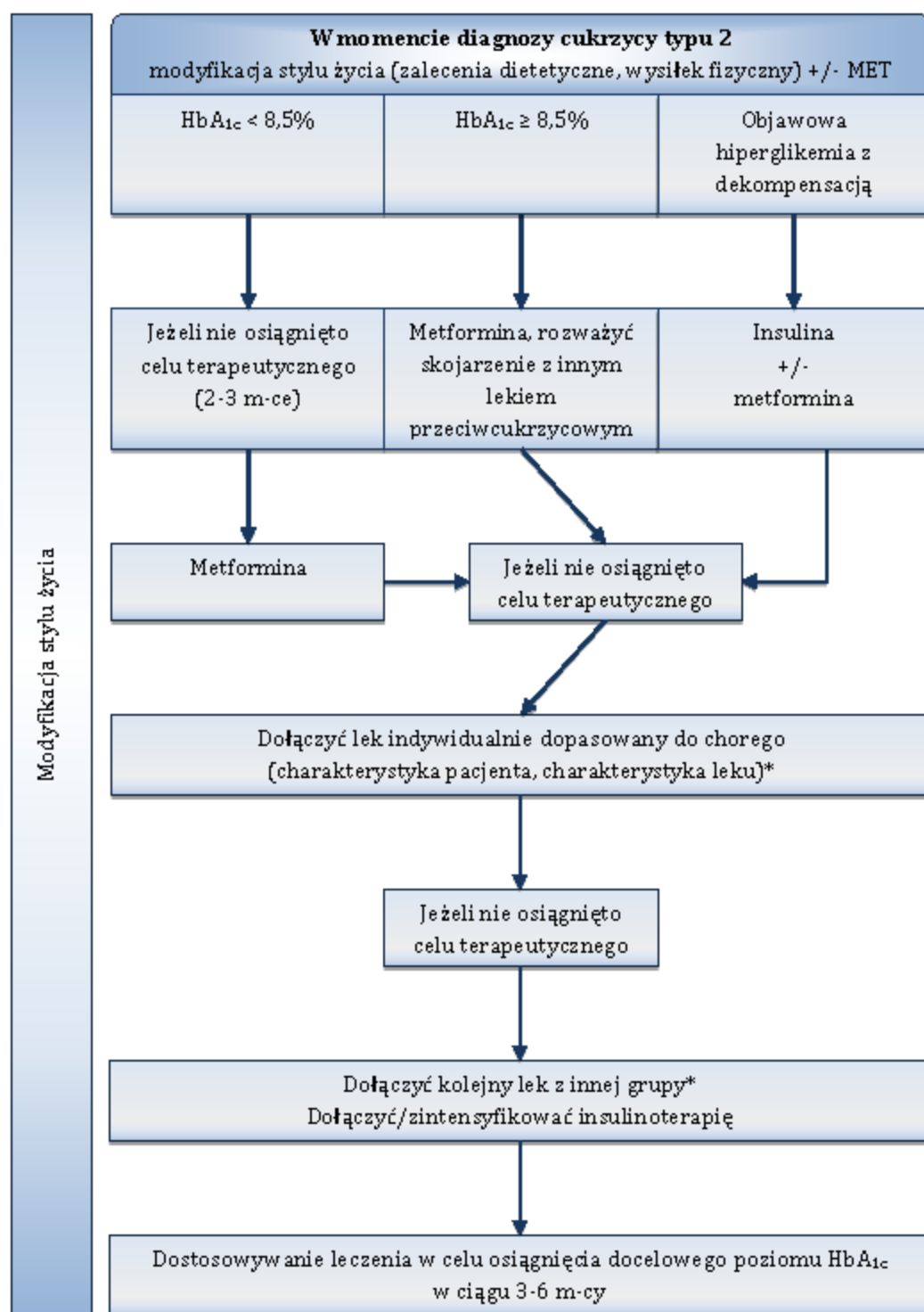
- U osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2:
 - Metformina może być stosowana w trakcie diagnozy w połączeniu ze zmianą stylu życia (stopień rekomendacji D, konsensus).
 - Jeżeli poziom HbA1c <8,5%, gdy docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty w ciągu 2-3 miesięcy, zalecane jest rozpoczęcie terapii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

powinny mieć na celu uzyskanie docelowego poziomu HbA1c w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus).

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

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawiono na poniższej Ryc. 12.

Ryc. 12. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2 w g aktualizacji CDA 2013 z 2016 roku.



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

2.1.7.9 Podsumowanie

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

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

Tab. 11. Pozycjonowanie dulaglutynu jako agonisty receptora GLP-1 w wytycznych.

Wytyczne	Umiejscowienie dulaglutynu jako agonisty receptora GLP-1
Polska (PTD 2017)	<p>Terapia doustna skojarzona (tj. etap II):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia dwulekowa (opcja 2a) - dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ; • terapia trójlekowa (opcja 2b) - stosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ. <p>Możliwe jest dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu I do etapu III z pominięciem etapu II.</p>
Wielka Brytania (NICE 2015, aktualizacja 2016)	<p>Jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna, nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonilomocznikiem i GLP-1 u chorych z BMI \geq 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 utratę masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja terapii agonistami GLP-1 jedynie, jeżeli chory z cukrzycą typu 2 wykazują korzystną odpowiedź metaboliczną (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol/mol [1,0%] HbA1c i zmniejszenie masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy); • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 stosować agonistów receptora GLP-1 jedynie w skojarzeniu z insuliną (opieka specjalistyczna, ciągłe w sparcie wielodyscyplinarne go zespołu);
wytyczne międzynarodowe (IDF 2012 oraz IDF 2013 dla osób starszych)	<p>W przypadku braku osiągnięcia kontroli glukozy przy zastosowaniu terapii dwulekowej, rozpocząć podawanie insuliny lub dołączyć trzeci lek doustny (terapia III rzutu). W przypadku rozpoczęcia insulinoterapii zastosować insulinę bazalną lub insulinę premix. W przypadku dodania 3-go leku do ustne go należy rozważyć: inhibitor α-glukozydazy, inhibitor dipetydylo-peptydazy 4 lub tiazolidynodiony. Alternatywną opcję stanowi</p>

Wytyczne	Umiejscowienie dulaglutynu jako agonisty receptora GLP-1
USA/Europa (ADA/EASD 2012 oraz aktualizacja 2015) oraz USA (ADA 2016)	<p>dołączenie agonisty receptora dla GLP-1.</p> <p>W przypadku osób starszych agonista GLP-1: wymieniony jest jako inna opcja w II rzucie leczenia oraz stanowi opcję alternatywną w II i IV rzucie leczenia.</p> <p>Terapia dwulekowa (tj. etap II, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA1c, np. $\geq 9\%$): należy rozważyć 1 z 6 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: sulfonilomocznik, TZD, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c, należy przejść terapii trójlekowej (etap 3, leki jak wyżej [patrz 2.1.7.4], min. agonista receptora GLP-1; wybór leków powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli po ok. 3 miesiącach terapii trójlekowej nie osiągnięto docelowej wartości HbA1c, zalecane jest u chorych leczonych: 1) terapią doustną przejście na wstrzyknięcia, 2) GLP-1 dodanie insuliny bazowej, 3) optymalnie dawkowaną insuliną bazową do danie GLP-1 lub insuliny okołoposiłkowej; u chorych opornych rozważenie dodania TZD lub SGLT-2 (etap IV).</p>
USA (ACP 2012)	Brak jednoznacznego podsumowania preferencji na poszczególnych etapach leczenia.
Szkocja (SIGN 2010 oraz aktualizacja 2013)	<p>Agoniści GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) można stosować w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych z otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²), z cukrzycą typu 2, którzy stosują metforminę lub pochodną sulfonilomocznika. Agonistów GLP-1 zwykle dodaje się jako lek w trzeciej linii leczenia u osób, które nie osiągnęły docelowej glikemii przy zastosowaniu terapii dwulekowej z wykorzystaniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – jako alternatywa dla dodania terapii insuliną (stopień rekomendacji A).</p>
Kanada (CDA 2013 oraz aktualizacja 2016)	<p>W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c.</p> <p>Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonistów receptora GLP-1, metglinid, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory SGLT-2, tiazolidynodiony, orlistat, insulinoterapia.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

Wnioskowe wskazanie refundacyjne dla dulaglutynu jest węższe od wskazania rejestracyjnego. We wskazaniu refundacyjnym ograniczono populację docelową do chorych HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m².

Ograniczenie wynika z identycznego pozycjonowania dulaglutynu jak innych preparatów z grupy GLP-1, które otrzymały pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, tj.:

- liraglutyd (Victoza) - Rekomendacja nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.⁴³
- ekstenatyd (Bydureon) - Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.⁴⁴

Mając na uwadze historyczne procesy weryfikacyjne i określone pozycjonowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1, wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dulaglutynu jest identyczne jak dla liraglutynu i ekstenatydu.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej



3 Interwencja

Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 18.08.2014 r.

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Trulicity w leczeniu cukrzycy typu 2 do obrotu została wydana w dniu 21.11.2014 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 12 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Trulicity.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Trulicity⁴⁶.

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego w wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Trulicity, ampułko-strzykawki 1,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym
Kod ATC i nazwa grupy	A10BJ05, dulaglutyd
Substancja czynna	dulaglutyd

Wnioskowane wskazanie	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/m ²
Dawkowanie	<p><u>W monoterapii</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu.</p> <p><u>W leczeniu uzupełniającym</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu. U osób szczególnie wrażliwych, takich jak pacjenci w wieku co najmniej 75 lat, można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.</p>
Droga podania	Produkt leczniczy Trulicity należy wstrzykiwać podskórnie w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Częsteczka składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej immunoglobuliny G4 (IgG4) poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutylu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37). Ze względu na rozkład cząsteczki przez DPP-4 i klirens nerkowy, okres półtrwania naturalnego GLP-1 wynosi 1,5–2 minuty. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, dulaglutyd jest odporny na rozkład przez DPP-4. Jego cząsteczka jest duża, co powoduje, że związek jest wolniej wchłaniany, a wartość klirensu nerkowego mniejsza. Dzięki tym cechom uzyskano preparat rozpuszczalny i wydłużono okres półtrwania do 4,7 dnia, a produkt może być podawany we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. Poza tym cząsteczkę dulaglutylu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcγ i zmniejszyć immunogenność produktu.</p> <p>Dulaglutyd wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku podwyższonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenosynomonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny. Dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Dulaglutyd hamuje także tempo opróżniania żołądka.</p>

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 13 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21.11.2014 r., Decyzja Komisji Europejskiej
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii.

Status leku sierocego	nd.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.1.1 Mechanizm działania

Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Częsteczka składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej immunoglobuliny G4 (IgG4) poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutylu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37). Ze względu na rozkład częsteczki przez DPP-4 i klirens nerkowy, okres półtrwania naturalnego GLP-1 wynosi 1,5–2 minuty. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, dulaglutyd jest odporny na rozkład przez DPP-4. Jego częsteczka jest duża, co powoduje, że związek jest wolniej wchłaniany, a wartość klirensu nerkowego mniejsza. Dzięki tym cechom uzyskano preparat rozpuszczalny i wydłużono okres półtrwania do 4,7 dnia, a produkt może być podawany we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. Poza tym częsteczkę dulaglutylu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcy i zmniejszyć immunogenność produktu.

Dulaglutyd wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku podwyższonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozyνομonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny. Dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Dulaglutyd hamuje także tempo opróżniania żołądka.⁴⁶

3.1.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii:

W monoterapii

Gdy sama dieta i wysiłek fizyczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe.

W leczeniu uzupełniającym

W skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi, w tym także z insuliną, w przypadku, gdy te produkty łącznie z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.⁴⁶

3.1.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

W monoterapii

Zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu.

W leczeniu uzupełniającym

Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu. U osób szczególnie wrażliwych, takich jak pacjenci w wieku co najmniej 75 lat, można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.

Stosowanie produktu leczniczego Trulicity nie wymaga samodzielnego monitorowania stężeń glukozy we krwi. Samodzielne monitorowanie stężeń glukozy może być konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny posiłkowej.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjenta. Jednak doświadczenie związane z leczeniem pacjentów w wieku co najmniej 75 lat jest bardzo ograniczone i u tych pacjentów można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dulaglutyd u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Trulicity należy wstrzykiwać podskórnym w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo. Dawkę można podać o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub między posiłkami. W przypadku pominięcia dawki produktu, należy ją podać możliwie najszybciej, jeśli do wyznaczonego terminu kolejnego wstrzyknięcia pozostało co najmniej 3 dni (72 godziny). Jeśli termin następnego wstrzyknięcia wypada za mniej niż 3 dni (72 godziny), pominiętą dawkę należy opuścić, a następną podać w wyznaczonym dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania raz w tygodniu. W razie potrzeby można zmienić wyznaczony w tygodniu dzień podawania produktu, o ile ostatnią dawkę wstrzyknięto co najmniej 3 dni (72 godziny) wcześniej.⁴⁶

3.1.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: sodu cytrynian, kwas cytrynowy bezwodny, mannitol polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.⁴⁶

3.1.1.5 Przedawkowanie

Do skutków przedawkowania dulaglutylu obserwowanych w badaniach klinicznych należały zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego i hipoglikemia. W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające, zależnie od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta.⁴⁶

3.1.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W przeprowadzonych badaniach fazy II i fazy III, 4 006 pacjentów stosowało dulaglutyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu hipoglikemizującym. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunka. Na ogół działania te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter.⁴⁶

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zostały zidentyfikowane na podstawie oceny danych zebranych w czasie trwania badań klinicznych fazy II i fazy III i ujęte w Tabeli 1 według określeń preferowanych w słowniku MedDRA oraz klasyfikacji układów i narządów, zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania (bardzo często: ≥ 1/10; często: od ≥1/100 do <1/10; niezbyt często: od ≥1/1000 do <1/100; rzadko: od ≥ 1/10 000 do < 1/1000; bardzo rzadko: < 1/10 000 i częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.⁴⁶

Tab. 14. Częstość występowania działań niepożądanych dulaglutylu⁴⁶

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia* (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną posiłkową, metforminą lub metforminą i glimepirydem)	hipoglikemia* (w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem)	.	.

Klasyfikacja układu w i n arządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenie żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty†, bóle brzucha†	osłabienie apetytu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia, rozdęcie jamy brzusznej, refluks żołądkowo-przełykowy, odbijanie się	-	ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	zmęczenie	odczyny w miejscu wstrzyknięcia	-
Badania diagnostyczne	-	tachykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia	-	-

* Udokumentowana, objawowa hipoglikemia i stężenie glukozy we krwi $\leq 3,9$ mmol/l

† Tylko w przypadku dulaglutyny w dawce 1,5 mg. W przypadku dulaglutyny w dawce 0,75 mg to działanie niepożądane występuje z częstością ustaloną dla grupy o niższej częstości występowania

3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie w Polsce produkt Trulicity® (dulaglutyd) nie jest objęty refundacją.

Wśród krajów UE/EFTA dulaglutyd (Trulicity®) jest natomiast refundowany w:



3.2.1 Warunki refundacji dla leku Trulicity®

Oceniana technologia ma być dostępna w aptece przepisywana przez lekarza.

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania

Prop onowana cena zbytu netto	2 wstrzykiw acze po 1,5 mg [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Prop onowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Tab. 16. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA _{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m ²
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	„nie dotyczy”

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dulaglutynu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Trulicity® 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 HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m².

We wnioskowanym wskazaniu obecnie nie ma leków refundowanych o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do dulaglutynu (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.^{47,48}

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do dulaglutynu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.^{47,48}

W Analizie klinicznej⁴⁹ wykazano dodatkowe efekty zdrowotne dulaglutynu w porównaniu do dotychczas refundowanych terapii insuliną NPH i insuliną glargine – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.⁴⁸

Preparat Trulicity® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania. ^{4B}

[Redacted text block]

(Tab. 17).

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 1-3.⁴⁸

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r.,⁵⁰ minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2017 roku ustalono na 2 000 PLN.

[Redacted content]

(Tab. 17).

Tab. 17. Wnioskowa cena preparatu Trulicity®.

Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN/opak.	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN/opak.
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Tab. 18. [REDACTED]

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

Tab. 19. [REDACTED]

Limity opakowań	% zwrotu*	Kwota zwrotu, PLN	Wysokość dopłaty NFZ, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN/opak.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

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

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

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla Trulicity, stan na 20.04.2017 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji / ocena korzyści stosowania dulaglutynu jako kolejnego leku z grupy GLP-1
SMC 2017	w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, w terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi w tym insuliną, gdy te w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii	rekomendacja pozytywna
AWMSG 2017	w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii: - po niepowodzeniu, nietolerancji lub w przypadku przeciwwskazania do standardowej terapii potrójnej (metformina i dwa inne leki przeciwcukrzycowe) jako alternatywa dla terapii insuliną; - w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, ale bez insuliny, gdy razem z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniają	rekomendacja pozytywna

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	odpowiedniej kontroli glikemii, zgodnie z aktualnymi wskazówkami NICE.	
NCPE 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
HAS 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji / ocena korzyści stosowania
Zorginstituut Nederland 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji / ocena korzyści stosowania
Gemeinsamer Bundesausschuss 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
IQWiG 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji / ocena korzyści stosowania
Australian Government Department of Health 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
PBAC 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
CADTH 2017	- w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii; - w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem w celu poprawy kontroli glikemii.	rekomendacja pozytywna
SBU 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji
KUNNSKAPSSE NTERET 2017	-	nie odnaleziono rekomendacji

3.2.4 Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się pięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy:⁴⁷

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,

- 16.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki – glukagon.

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

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (preparaty eksenatydu i liraglutylu), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), inhibitory SGLT-2 (preparaty dapagliflozyny, kanagliflozyny lub empagliflozyny) oraz pochodna sulfonilomocznika – glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon i repaglinid – leki będące przedstawicielami odpowiednio glitazonów (pochodne tiazolidynodionu) i glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny).¹⁰ Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu – pioglitazon.

Szczegółowy wykaz wszystkich leków refundowanych w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w rozdziale 5.

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 wskazaniu⁵¹.

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

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

- Insulina bazowa:
 - długodziałające analogi insuliny
 - insulina glargine
 - insulina detemir
 - insulina degludec
 - insulina NPH

- Leki inkretynowe:
 - inhibitory peptydazy dipeptydowej IV
 - leki z grupy antagonistów receptora GLP-1

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

- **z grupy LAA:** „14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin”.
 - Insulina glargine – finansowana z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin”.
 - Insulina detemir – finansowana z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin”.
- **z grupy Insulina NPH** – finansowana z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich”:
 - Insulina ludzka – finansowana z poziomem odpłatności na ryczałt, w ramach grupy limitowej, 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich”.
 - Insulina izofanowa - finansowana z poziomem odpłatności na ryczałt, w ramach grupy limitowej, 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich”.

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

Insuliny bazowe to grupa preparatów, które są wskazane we wszystkich wytycznych, jako opcja terapeutyczna stosowana po nieskuteczności stosowania leków przeciw cukrzycowych oraz jako grupa leków, który powinien być rozpatrywany łącznie. Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy LAA, bez wcześniejszego leczenia NPH. Mimo to, w analizie klinicznej przyjęto, iż komparatorem dla dulaglutylu może być każdy preparat z grupy insulin bazowych. Ponadto mając na uwadze, że preparaty z grupy LAA mają uznane przewagi względem NPH (*Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.*) wykazanie przewagi dulaglutylu nad LAA będzie oznaczało przewagę nad NPH. Takie podejście zostało także zaakceptowane przez analityków AOTMiT w Analizie weryfikacyjnej nr OT.4350.9.2015 dotyczącej leku Tresiba (insulina degludec): *„Do analizy ilościowej skuteczności włączono trzy badania bezpośrednio porównujące insulinę degludec z insuliną glargine (komparator główny) w populacji chorych z cukrzycą typu 1, jedno badanie porównujące insulinę degludec z insuliną detemir (komparator dodatkowy) w populacji chorych z cukrzycą typu 1 oraz siedem badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną glargine (komparator główny) w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących*

insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi. W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH i mieszanek insulinowych. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania insuliny degludec i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH/mieszanek insulinowych. Wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH/mieszanek insulinowych”.

Przyjęto, że w analizie głównym komparator em dla dulaglutytu jest insulina bazowa bez wskazania konkretnego typu insuliny, opierając analizę na dowodach o najwyższej wiarygodności.

Na podstawie danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań leków, wskazanych w komunikacie DGL NFZ za okres: styczeń-październik 2016 r.⁵², obliczono % udziały w rynku poszczególnych produktów w grupach limitowych 14.1 i 14.3. W grupie długodziałających analogów insuliny (LAA), największy udział w rynku (65,1%) ma **insulina glargine (Lantus)**, natomiast w grupie 14.1, *Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej* (NPH), 41,7% rynku obejmuje **insulina izofanowa (Insulatard Penfill)**. Szczegółową charakterystykę tych produktów przedstawiono w rozdziale 3.3.2 i 3.3.3. (przykładowe).

Dodatkowo do produktów, które obecnie **nie są objęte refundacją**, ale uzyskały **pozytywne rekomendacje refundacyjne** Prezesa AOTMiT należą preparaty z grupy GLP-1:

- Liraglutyd

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.

Uzasadnienie: Liraglutyd należy do analogów GLP-1 stanowiących uzupełniającą grupę leków hipoglikemicznych. Według dostępnych danych klinicznych leki z tej grupy mogą być stosowane jako leki drugo- i trzeciorzędowe u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leku pierwszorzędowych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane pochodzące z wskazują, że analogi GLP-1, w tym liraglutyd może przyczyniać się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością. W badaniach klinicznych wykazano, że wykazuje przewagę nad insuliną glargine pod względem redukcji stężenia HbA1c, BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Ponadto liraglutyd okazał się skuteczniejszy od innego analogu GLP-1, ekstenatytu pod względem redukcji stężenia HbA1c a także poziom u glukozy na czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutytu był porównywalny do komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi liraglutyd (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy

ciała co najmniej o 3%) co znalazło odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych dotyczących stosowania analogów GLP-1 (NICE, 2010).

- Eksenatyd

Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.

Uzasadnienie: Dowody naukowe średniej jakości wskazują na umiarkowany wpływ eksenatydu na drugorzędowe punkty końcowe we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskana redukcja masy ciała, jest wprawdzie istotna statystycznie, ale obniżenie masy ciała o 1-3 kg u pacjenta z otyłością olbrzymią, ma najprawdopodobniej niewielkie znaczenie kliniczne. Brak jest badań potwierdzających wpływ leku na pierwszorzędowe punkty końcowe takie jak: śmiertelność ogólna lub sercowo-naczyniowa. Interwencjami o lepiej potwierdzonym wpływie na powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z otyłością olbrzymią są zabiegi bariatryczne. Eksenatyd jest wymieniany w rekomendacjach niektórych towarzystw naukowych do stosowania w ściśle określonych populacjach, zbliżonych do wnioskowanej. Lek jest finansowany ze środków publicznych w ograniczonej liczbie krajów europejskich, w tym tylko w jednym o zbliżonym do polskiego poziomie zamożności. Dwóch z trzech ekspertów miało zdanie pozytywne, lecz jeden z nich miał zdanie negatywne wskazując, że jest za wcześnie na refundację ww. produktu leczniczego.

Należy również wskazać, że eksenatyd otrzymał, podobnie jak liraglutyd, pozytywną rekomendację AOTMiT we wskazaniu identycznym jak liraglutyd, pomimo braku spełnienia kryterium *non-interiory* w badania klinicznym DURATION-6⁵³ - redukcja HbA1c po 26 tyg. obserwacji -1,28% i -1,48%, odpowiednio w grupie eksenatydu i liraglutytu.

Mając na wadze powyższe, uznano, iż **uzupełniającym komparatorem** dla dula glutydu może być inny lek z grupy antagonistów receptora GLP-1, który otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną Prezesa AOTMiT.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie	Wybór do analizy
Komparator główny		
Insulina bazowa (NPH/LAA)	<ul style="list-style-type: none"> • leki z tej grupy są aktualnie refundowane; • w przypadku nieskuteczności leczenia doustnego są powszechnie stosowane zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce 	TAK
Komparator uzupełniający		
Preparaty z grupy GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące objęcia refundacją w 	TAK, pomimo braku refundacji

Komparator	Uzasadnienie	Wybór do analizy
(liraglutyd, eksenatyd)	identycznym wskazaniu jak wnioskowane dla dulaglutytu	

3.3.2 LAA na przykładzie Insulina glargine (Lantus)

3.3.2.1 Mechanizm działania

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu leczniczego Lantus (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.⁵⁴

3.3.2.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.⁵⁴

3.3.2.3 Dawkowanie i sposób podania

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.⁵⁴

3.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: cynku chlorek, metakrezol glicerol, kwas solny (do dostosowania pH), sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań.⁵⁴

3.3.2.5 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 podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być monitorowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo oczywistej poprawy klinicznej.⁵⁴

3.3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie 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: ≥1/10; często: ≥1/100 do <1/10; niezbyt często: ≥1/1000 do <1/100; rzadko: ≥1/10 000 do <1/1000; bardzo rzadko: <1/10 000).⁵⁴

Tab. 22. Częstość występowania działań niepożądanych insuliny glargine

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	-

3.3.3 NPH na przykładzie insulina izofanowa (Insulatard Penfill)

3.3.3.1 Mechanizm działania

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

Insulatard jest ludzką insuliną o stopniowo narastającym działaniu i długim czasie działania. Początek działania występuje w ciągu 1½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4. a 12. godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin.⁵⁵

3.3.3.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt Insulatard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.⁵⁵

3.3.3.3 Dawkowanie i sposób podania

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Insulatard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknięć w ciągu dnia. Insulatard może być stosowany w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako bazowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących.⁵⁵

3.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, wodorofosforan sodu dwuwodny, wodorotlenek sodu (do dostosowania pH), kwas solny (do dostosowania pH), siarczan protaminy, woda do wstrzykiwań.⁵⁵

3.3.3.5 Przedawkowanie

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

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. 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.⁵⁵

3.3.3.6 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 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).⁵⁵

Tab. 23. Częstość występowania działań niepożądanych insuliny izofanowej

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

3.3.4 Rekomendacje refundacyjne – wcześniejsze oceny przez AOTMiT

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

Tab. 24. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy. ⁵⁶

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

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<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 niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.</p>
<p>Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r.</p>	<p>Abasaglar (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>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 hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii. Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.</p> <p>Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Komboglyze®, Saksagliptyna+ Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze®, Saksagliptyna+ Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach:</p>	<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</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach); • 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>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 oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze® ze środków publicznych.</p>
<p>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>Forxiga® (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych; kod EAN 5909990975884, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²; • W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z 	<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</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m ² .	zostało opublikowane w recenzowanych czasopiśmie naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.
Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.	Trajenta® (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) w wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii	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 dipetydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności. Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.
Rekomendacja nr 4/2015 z dnia 16 stycznia 2015 r.	Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 60 szt.; Metformax 500 (Metforminini hydrochloridum), tabletki, 500 mg, 30 szt. w wskazaniu: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że wyniki dostępnych badań odnoszących się do skuteczności metforminy w dawce 500 mg w niewystarczający sposób wykazują efektywność kliniczną ocenianej substancji czynnej stosowanej u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Niepewność oszacowań zawartych w analizie ekonomicznej jest zbyt duża, aby móc na ich podstawie wnioskować na temat efektywności kosztowej omawianej technologii medycznej. Brak dokładnych informacji dotyczących populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku obniża wiarygodność

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		oszacowań wnioskodawcy jest znacznie niższa od wyników oszacowań Agencji. Obecnie, niektóre produkty lecznicze, zawierające w swoim składzie metforminę w ramach zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją posiadają szersze wskazanie niż wnioskowane, a mianowicie: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy).
Rekomendacja nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir®, penfill®, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).
Rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.	<p>Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>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/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <p>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/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m ² .	skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m ² .
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.
Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c $>7\%$ ($>8\%$ w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI >35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c $>7\%$</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c $>7\%$ ($>8\%$ w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI >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</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	(>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).	metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat)
Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<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 przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI >35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI >35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>
Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1	Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
września 2014 r.	<p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	<p>powlekanie, 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 sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>
Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekanie, 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

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat); <p>w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p>
<p>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; <p>w ramach nowej, w wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p>Rekomendacja nr 108/2014 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 + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/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 + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m².</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 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>1) w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w</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</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</p> <p>2) w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>	<p>tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p>	<p>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.</p>	<p>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:</p> <p>a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p>	<p>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/m².</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutid) 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/m², w ramach odrębnej grupy limitowej.</p>
<p>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>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</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga®, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.	cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 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 wkł. 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

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nie odpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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”, <p>jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p>	<p>Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.</p>
<p>Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.</p>	<p>Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		tabletek, z odpłatnością 50%.
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 2010 r.	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.

Nr stanowiska i data wydania	Leki i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardej 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	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardej punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardej punktów końcowych; • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

Dulaglutyd (Trulicity®) 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 – analiza problemu decyzyjnego.

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
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.

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁹, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

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

- HbA_{1c} (średnia zmiana),
- poziom glukozy na czczo (FPG),
- poziom glukozy po posiłku (PPG),
- masa ciała,
- ciśnienie tętnicze krwi,
- jakość życia.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane badania pierwotnych punkty końcowe w tym m.in. epizody hipoglikemia (ryzyko, częstość) oraz wpływ na układ sercowo naczyniowy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według **zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2017**. Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie³² 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.^{57,58}

Należy dodatkowo podkreślić, iż główny cel leczenia cukrzycy powinien być osiągany przy unikaniu wahań stężenia glukozy, w tym hipoglikemii, przy jednoczesnym dążeniu do normalizacji masy ciała. Zgodnie w PTD 2017, zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% w porównaniu z masą wyjściową przynosi wymierną poprawę kontroli glikemii.³²

Zgodnie z **wytycznymi ADA/EASD 2015**, związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA_{1c}) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii.^{59,60}

Ponadto 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.⁵⁷ 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%.⁵⁸

Dodatkowo w ostatnich latach w badaniach dotyczących 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.⁶¹ Zgodnie z **wytycznymi NICE 2016** do monitorowania choroby powinna zaliczać się m.in. ocena jakości życia oraz ocena wpływu leczenia cukrzycy na jakość życia pacjenta.²⁶

Rola indywidualizacji terapii podkreślana jest m.in. w polskich wytycznych **PTD 2017**. Istotną rolę odgrywa również stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz jej ewentualnych konsekwencji.^{32, 22}

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.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

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

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dulaglutytu (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m² w porównaniu z insuliną bazową (komparator główny), oraz dodatkowo z lekami z grupy agonistów receptora GLP-1, które pomimo braku refundacji otrzymały pozytywną rekomendację w identycznym jak wnioskowane wskazaniu (liraglutyd - Victoza® oraz eksenatyd - Byetta®).

Wnioskowe wskazanie refundacyjne dla dulaglutytu jest węższe od wskazania rejestracyjnego. We wskazaniu refundacyjnym populację docelową ograniczono do chorych z HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m², co wynika z takiego samego pozycjonowania dulaglutytu jak innych preparatów z grupy GLP-1.

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

Tab. 25. Kontekst kliniczny w g schematu PICO.

Populacja (P)	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ²
Interwencja (I)	dulaglutyd 1,5 mg (Trulicity®, Eli Lilly)
Komparator (C)	komparator główny: insulina bazowa komparator uzupełniający: preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ poziom HbA1c - zmiana w stosunku do wartości początkowej, odsetek chorych osiągających HbA1c $< 7\%$ oraz HbA1c $\leq 6,5\%$; ○ poziom FSG - zmiana w stosunku do wartości początkowej, ○ poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej; • masa ciała: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej; • gospodarka węglowodanowa i lipidowa <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, LDL, HDL oraz trójglicerydów i insuliny i glukagonu na czczo w stosunku do wartości początkowych; • jakość życia. ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • hipoglikemia <ul style="list-style-type: none"> ○ epizody hipoglikemii

- odsetek pacjentów z hipoglikemią
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy:
 - poziom SBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - poziom DBP - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
 - częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
- pozostałe zdarzenia niepożądane:
 - zgony;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane wynikające leczenia;
 - zaburzenia układu pokarmowego;
 - infekcje;
 - zaburzenia układu nerwowego.

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

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich						
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczałt	9,05
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	89,68	94,16	106,92	97,66	ryczałt	13,26
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	90,94	95,49	108,24	97,66	ryczałt	14,58
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	90,94	95,49	108,24	97,66	ryczałt	14,58
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	84,55	88,78	101,53	97,66	ryczałt	7,87
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczałt	9,05
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	117,77	123,6	136,41	97,66	ryczałt	42,75
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	117,77	123,6	136,41	97,66	ryczałt	42,75
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	117,77	123,6	136,41	97,66	ryczałt	42,75
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	72,1	75,71	85,87	65,11	ryczałt	23,96
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	108,15	113,5	126,31	97,66	ryczałt	32,65

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Wysokość do płaty świadczeniobiorcy	Wysokość do płaty świadczeniobiorcy
		113,5				
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	108,15	6	126,31	97,66	ryczałt	32,65
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,87	84,91	97,66	97,66	ryczałt	4
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczałt	6,01
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczałt	6,01
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	82,78	86,92	99,67	97,66	ryczałt	6,01
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	80,46	84,48	97,23	97,23	ryczałt	4
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	85,88	90,17	102,92	97,66	ryczałt	9,26
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	85,68	89,96	102,71	97,66	ryczałt	9,05
		121,1				
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	115,35	2	133,87	97,66	ryczałt	40,21
		121,1				
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	115,35	2	133,87	97,66	ryczałt	40,21
		121,1				
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	115,35	2	133,87	97,66	ryczałt	40,21
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin						
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	203,52	213,7	230,41	178,86	30%	105,21
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	320,76	336,8	357,72	357,72	30%	107,32

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Wysokość poziomu odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	172,8	181,4 4	198,15	178,86	30%	72,95
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	172,8	181,4 4	198,15	178,86	30%	72,95
Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	481,14	505,2	530,33	530,33	30%	159,1
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina						
Avamina, tabl. powł., 500 mg	2,86	3	4,18	3,76	ryczatt	3,62
Avamina, tabl. powł., 500 mg	5,62	5,9	8,17	7,51	ryczatt	3,86
Avamina, tabl. powł., 850 mg	4,47	4,69	6,69	6,39	ryczatt	3,5
Avamina, tabl. powł., 850 mg	9,55	10,03	13,53	12,78	ryczatt	3,95
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	5,5	5,78	8,05	7,51	ryczatt	3,74
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	11,23	11,79	15,65	15,03	ryczatt	3,82
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	5,62	5,9	8,17	7,51	ryczatt	3,86
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	8,42	8,84	12	11,27	ryczatt	3,93
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	7,99	8,39	11,89	11,89	ryczatt	3,2
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	11,99	12,59	17,1	17,1	ryczatt	4,08
Formetic, tabl. powł., 500 mg	3,24	3,4	4,58	3,76	ryczatt	4,02
Formetic, tabl. powł., 500 mg	6,48	6,8	9,07	7,51	ryczatt	4,76
Formetic, tabl. powł., 500 mg	8,58	9,01	12,16	11,27	ryczatt	4,09
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	5,67	5,95	8,22	7,51	ryczatt	3,91
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	11,88	12,47	16,33	15,03	ryczatt	4,5
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	17,15	18,01	23,05	22,54	ryczatt	5,31
Formetic, tabl. powł., 850 mg	4,75	4,99	6,99	6,39	ryczatt	3,8
Formetic, tabl. powł., 850 mg	9,5	9,98	13,48	12,78	ryczatt	3,9
Formetic, tabl. powł., 850 mg	14,58	15,31	19,82	19,16	ryczatt	4,74
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	9,55	10,03	13,53	12,78	ryczatt	3,95
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	5,71	6	8,27	7,51	ryczatt	3,96
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	3,99	4,19	5,37	3,76	ryczatt	4,81
Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	5,72	6,01	8	6,39	ryczatt	4,81
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	11,77	12,36	14,13	5,64	ryczatt	11,69

Dulaglutyd (Trulicity®) 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 – analiza problemu decyzyjnego.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysookość limitu finansowa	Wysookość limitu finansowa	Wysookość dopłaty świadczeniobiorcy
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	23,64	24,82	27,97	11,27	ryczałt	19,9
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	7,87	8,26	9,44	3,76	ryczałt	8,88
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15,76	16,55	18,82	7,51	ryczałt	14,51
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	31,53	33,11	36,97	15,03	ryczałt	25,14
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	5,4	5,67	7,94	7,51	ryczałt	3,63
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	4	4,2	6,2	6,2	ryczałt	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	5,72	6,01	8,27	7,51	ryczałt	3,96
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	11,39	11,96	15,82	15,03	ryczałt	3,99
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	16,96	17,81	22,85	22,54	ryczałt	5,11
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	22,14	23,25	29,29	29,29	ryczałt	6,4
Metformax 500, tabl., 500 mg	3,4	3,57	4,75	3,76	30%	2,12
Metformax 500, tabl., 500 mg	3,4	3,57	4,75	3,76	ryczałt	4,19
Metformax 500, tabl., 500 mg	5,71	6	8,27	7,51	30%	3,01
Metformax 500, tabl., 500 mg	5,71	6	8,27	7,51	ryczałt	3,96
Metformax 850, tabl., 850 mg	5,29	5,55	7,55	6,39	ryczałt	4,36
Metformax 850, tabl., 850 mg	9,71	10,2	13,7	12,78	ryczałt	4,12
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	7,88	8,27	9,45	3,76	ryczałt	8,89
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15,61	16,39	18,66	7,51	ryczałt	14,35
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	23,38	24,55	27,7	11,27	ryczałt	19,63
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	2,05	2,15	3,33	3,33	ryczałt	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	3,02	3,17	5,18	5,18	ryczałt	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	4,05	4,25	6,53	6,53	ryczałt	3,2
Metformin Galena, tabl., 500 mg	2,81	2,95	4,13	3,76	ryczałt	3,57
Metformin Galena, tabl., 850 mg	4,75	4,99	6,99	6,39	ryczałt	3,8
Metifor, tabl., 500 mg	2,81	2,95	4,13	3,76	ryczałt	3,57
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	5,62	5,9	8,17	7,51	ryczałt	3,86
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	11,23	11,79	15,65	15,03	ryczałt	3,82
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	16,85	17,69	22,73	22,54	ryczałt	4,99
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	22,46	23,58	29,62	29,62	ryczałt	6,4
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	8,42	8,84	12	11,27	ryczałt	3,93

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurto wa brutto	Cena detalicz na	Wysookość limitu finansowa nia	Wysookość Poziom odpłatno ści	Wysookość dopłaty świadczeniobi orcy
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	3,24	3,4	4,58	3,76	ryczatt	4,02
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	5,62	5,9	8,17	7,51	ryczatt	3,86
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	11,23	11,79	15,65	15,03	ryczatt	3,82
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	14,32	15,04	19,55	19,16	ryczatt	4,47
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	4,77	5,01	7,01	6,39	ryczatt	3,82
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	9,45	9,92	13,43	12,78	ryczatt	3,85
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	19,09	20,04	25,55	25,55	ryczatt	5,44
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika						
Diabrezide, tabl., 80 mg	9,18	9,64	11,3	5,49	ryczatt	9,01
Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	14,15	14,86	17,23	8,23	ryczatt	12,2
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	21,55	22,63	25	8,23	ryczatt	19,97
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	21,38	22,45	24,82	8,23	ryczatt	19,79
Diazidan, tabl., 80 mg	13,82	14,51	16,89	8,23	ryczatt	11,86
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	14,42	15,14	17,51	8,23	ryczatt	12,48
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	21,6	22,68	25,99	12,35	ryczatt	18,44
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	14,42	15,14	17,51	8,23	ryczatt	12,48
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	28,84	30,28	34,27	16,46	ryczatt	24,21
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	25,91	27,21	31,2	16,46	ryczatt	21,14
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	12,96	13,61	15,98	8,23	ryczatt	10,95
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	19,44	20,41	23,72	12,35	ryczatt	16,17
Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	14,26	14,97	17,34	8,23	ryczatt	12,31
Amaryl 1, tabl., 1 mg	4,61	4,84	6,09	4,12	ryczatt	5,17
Amaryl 2, tabl., 2 mg	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczatt	5,5
Amaryl 3, tabl., 3 mg	12,96	13,61	16,92	12,35	ryczatt	9,37
Amaryl 4, tabl., 4 mg	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczatt	6,4
Avaron, tabl., 1 mg	3,19	3,35	4,6	4,12	ryczatt	3,68
Avaron, tabl., 2 mg	6,75	7,09	9,45	8,23	ryczatt	4,42
Avaron, tabl., 3 mg	9,99	10,49	13,8	12,35	ryczatt	6,25
Avaron, tabl., 4 mg	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczatt	8,56
Diaril, tabl., 1 mg	4,1	4,31	5,56	4,12	ryczatt	4,64

Dulaglutyd (Trulicity®) 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 – analiza problemu decyzyjnego.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Wysokość poziomu odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Diaril, tabl., 2 mg	6,7	7,04	9,41	8,23	ryczałt	4,38
Diaril, tabl., 3 mg	9,61	10,09	13,4	12,35	ryczałt	5,85
Diaril, tabl., 4 mg	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,4
Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	3,89	4,08	5,33	4,12	ryczałt	4,41
Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	7,86	8,25	10,62	8,23	ryczałt	5,59
Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	11,56	12,14	15,45	12,35	ryczałt	7,9
Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45
Glidamid, tabl., 2 mg	6,64	6,97	9,34	8,23	ryczałt	4,31
Glidamid, tabl., 4 mg	13,35	14,02	18,01	16,46	ryczałt	7,95
GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	3,24	3,4	4,65	4,12	ryczałt	3,73
GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	6,48	6,8	9,17	8,23	ryczałt	4,14
GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	9,72	10,21	13,52	12,35	ryczałt	5,97
GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	12,96	13,61	17,6	16,46	ryczałt	7,54
GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	20,52	21,55	26,79	24,69	ryczałt	11,7
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	2,48	2,6	3,85	3,85	ryczałt	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	4,97	5,22	7,59	7,59	ryczałt	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	7,18	7,54	10,85	10,85	ryczałt	4,8
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,4
Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,2
Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	5,44	5,71	8,08	8,08	ryczałt	3,2
Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	8,1	8,51	11,82	11,82	ryczałt	4,8
Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	10,8	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,4
Glito prel, tabl., 1 mg	3,12	3,28	4,53	4,12	ryczałt	3,61
Glito prel, tabl., 2 mg	5,69	5,97	8,34	8,23	ryczałt	3,31
Glito prel, tabl., 3 mg	8,61	9,04	12,35	12,35	ryczałt	4,8
Glito prel, tabl., 4 mg	11,56	12,14	16,13	16,13	ryczałt	6,4
Pemidal, tabl., 2 mg	6,91	7,26	9,63	8,23	ryczałt	4,6
Pemidal, tabl., 3 mg	10,37	10,89	14,2	12,35	ryczałt	6,65
Pemidal, tabl., 4 mg	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45
Symglic, tabl., 1 mg	3,02	3,17	4,43	4,12	ryczałt	3,51

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Symglic, tabl., 2 mg	5,7	5,99	8,36	8,23	ryczałt	3,33
Symglic, tabl., 3 mg	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,8
Symglic, tabl., 6 mg	17,82	18,71	23,95	23,95	ryczałt	9,6
Symglic, tabl., 4 mg	10,8	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,4
Glipizide BP, tabl., 5 mg	5,35	5,62	6,87	4,12	ryczałt	5,95
17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza						
Adeksa, tabl., 50 mg	5,19	5,45	7,55	7,15	30%	2,55
Adeksa, tabl., 100 mg	10,15	10,66	14,29	14,29	30%	4,29
Glucobay 100, tabl., 100 mg	13,28	13,94	17,57	14,29	30%	7,57
Glucobay 50, tabl., 50 mg	10,26	10,77	12,87	7,15	30%	7,87
Glucobay 50, tabl., 50 mg	32,94	34,59	39,29	21,44	30%	24,28
85.0. Hormony trzustki - glukagon						
GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	51,82	54,41	64,35	64,35	ryczałt	3,2

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	10
Tab. 2. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.....	16
Tab. 3. Powikłania cukrzycowe.....	18
Tab. 4. Populacja pacjentów z T2DM (E.11 według ICD-10) i T1DM (E.10 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.....	21
Tab. 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych.....	22
Tab. 6. Charakterystyka chorych z cukrzycą (Witek 2012).....	23
Najszybciej i najkrócej działają szybko działające analogi insuliny ludzkiej. Szybko działające analogi insuliny wstrzykuje się najczęściej przed rozpoczęciem spożywania posiłku, natomiast krótko działające insuliny ludzkie – do 30 min wcześniej. Analogi długodziałające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, gdyż ich stężenie we krwi jest równomierne, co znacznie ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii (tab. 7).....	33
2) mieszaniny krótko działających insuliny ludzkiej z ludzką insuliną izofanową (NPH, neutral protamin Hagedorn) o pośrednim czasie działania (tab. 8).....	33
Tab. 9. Insuliny ludzkie i ich analogi.....	34
Tab. 10. Insuliny ludzkie i ich analogi.....	34
Tab. 11. Pozycjonowanie dulaglutynu jako agonisty receptora GLP-1 w wytycznych.....	54
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	56
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	57
Tab. 15. Częstość występowania działań niepożądanych dulaglutynu.....	60
Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.....	63
Tab. 17. Wnioskowane wskazanie.....	63
Tab. 18. Wnioskowana cena preparatu Trulicity®.....	65
Tab. 19. [REDAKTOWANE].....	66
Tab. 20. [REDAKTOWANE].....	66
Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla Trulicity, stan na 20.04.2017 r.....	67
Tab. 22. Zestawienie wybranych komparatorów.....	72
Tab. 23. Częstość występowania działań niepożądanych insuliny glar gine.....	74
Tab. 24. Częstość występowania działań niepożądanych insuliny izofanowej.....	77
Tab. 25. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.....	78
Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	97

Spis rycin

Ryc. 1. Algorytm rozpoznawania cukrzycy	15
Ryc. 2. Przewlekłe powikłania cukrzycy	19
Ryc. 3. Algorytm leczenia chorych na cukrzycę typu 2 (na podstawie wytycznych ADA i EASD [2015] i PTD [2016])	31
Ryc. 4. Schemat leczenia mieszaniną insulin ludzkich podawaną 2 x dz. (krótco działająca insulina z insuliną średnio długo działającą)	35
Ryc. 5. Intensywna insulinoterapia w modelu 4 wstrzyknięć dziennie (krótco działająca insulina w skojarzeniu z insuliną średnio długo działającą)	36
Ryc. 6. Intensywna insulinoterapia w modelu 4 wstrzyknięć dziennie (szybko działający analog insuliny w skojarzeniu z analogiem długo działającym)	36
Ryc. 7. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2	41
Ryc. 8. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (IDF 2012)	43
Ryc. 9. Algorytm leczenia osób starszych z cukrzycą typu 2 (IDF 2013)	44
Ryc. 10. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2015	47
Ryc. 11. Terapia przeciwhiperglykemiczna w cukrzycy typu 2 zgodnie z wytycznymi ADA 2016	49
Ryc. 12. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2 wg aktualizacji CDA 2013 z 2016 roku	53

Piśmiennictwo

¹ World Health Organization. About Diabetes.

http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html [dostęp: 01.04.2017 r.].

² 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.

³ 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.

⁴ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79.

⁵ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):140-9.

⁶ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Seventh edition. 2015.

⁷ Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej, Warszawa, 2000.

⁸ Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mapypotrzebdrowotnych.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/01/polska---01.30.pdf> [dostęp: 04.04.2017].

⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016,

http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 01.04.2017 r.].

¹⁰ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.

¹¹ World Health Organization. About Diabetes.

http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html [dostęp: 01.04.2017 r.].

¹² Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych,

ICD-107 www.icd10.pl/ [dostęp: 01.04.2017].

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

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [dostęp: 20.04.2017 r.].

¹⁴ Filippek 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: 20.04.2017 r.].

- ¹⁵ Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009;2:36-41. http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ¹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Przejrzystości. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_88_130318_stanowisko_51_Lantus_wklady.pdf [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ¹⁷ International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. Seventh edition.* 2015.
- ¹⁸ Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej, Warszawa, 2000.
- ¹⁹ International Diabetes Federation. http://apps.who.int/diabetes/country-profiles/pol_en.pdf?ua=1 [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ²⁰ Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2015 r. www.gus.gov.pl [dostęp: 07.04.2017 r.].
- 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 deludec). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/REK/RP_65_2016_Tresiba.pdf [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ²² 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.
- ²³ Raport Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mapypotrzebzdrowotnych.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/01/polska---01.30.pdf> [dostęp: 04.04.2017].
- ²⁴ <https://www.idf.org/webdata/docs/idf-europe/Coun-13.try%20report%20for%20POLAND%20pub.pdf>. Country Report for Poland; Cristian Andriciu, Organizational Development Officer International Diabetes Federation European Region [dostęp: 04.04.2017].
- ²⁵ Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Grylewicz B, J, Sielicki P. Cukrzyca – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2014
- ²⁶ National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/About-this-guideline> [dostęp: 07.01.2017 r.].
- ²⁷ National Institute for Health and Care Excellence. Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/algorithm-for-blood-glucose-lowering-therapy-in-adults-with-type-2-diabetes-2185604173> [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ²⁸ NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. May 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf> [dostęp: 15.04.2017 r.].
- ²⁹ NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes. May 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf> [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ³⁰ National Institute for Health and Care Excellence. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes NICE technology appraisal guidance 248. NICE 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13670/58205/58205.pdf> [dostęp: 07.04.2017 r.].

- ³¹ National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 203. NICE 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13248/51259/51259.pdf> [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ³² Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2017). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Diabetologia Kliniczna ISSN 2451-0971, 2017, tom 3, Supplement A.
- ³³ International Diabetes Federation, 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/guidelines> [dostęp: 20.04.2017 r.].
- ³⁴ International Diabetes Federation, 2013. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/guidelines> [dostęp: 20.04.2017 r.].
- ³⁵ International Diabetes Federation. Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes> [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ³⁶ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.
- ³⁷ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
- ³⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39 Suppl 1:S1-119.
- ³⁹ Qaseem, A., Humphrey, L.L., Sweet, D.E., et al. (2012). Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 156:218-231.
- ⁴⁰ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010). Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> xxx.
- ⁴¹ Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl1):S1-S212. http://guidelines.diabetes.ca/App_Themes/CDACPG/resources/cpg_2013_full_en.pdf [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ⁴² Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2016 Update, 2013 Guidelines. http://guidelines.diabetes.ca/browse/chapter13_2016 [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ⁴³ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Przejrzystości. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide). http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/218/REK/RP_129_2013_Victoza.pdf [dostęp: 07.04.2017 r.].
- ⁴⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rada Przejrzystości. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/033/REK/RP_108_2014_Bydureon.pdf [dostęp: 07.04.2017 r.].
-

45 [REDACTED] Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza wpływu na budżet. Warszawa, kwiecień 2017.

46 Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130063/anx_130063_pl.pdf [dostęp: 01.04.2017 r.].

47 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.

48 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 07.04.2017 r.].

49 [REDACTED] Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2017.

50 Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456&min=1> [dostęp 08.03.2017 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 spożywcze go specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.

52 Komunikat DGL NFZ styczeń-październik 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/7,strona.html> [dostęp: 01.02.2017 r.].

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

54 Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf [dostęp: 01.02.2017 r.].

55 Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard Penfill: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf [dostęp: 01.02.2017 r.].

56 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/strona-glowna> [dostęp: 07.01.2017 r.].

57 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.

58 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.

⁵⁹ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.

⁶⁰ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.

⁶¹ Yudkin JS, Eggleston EM. 'Hard', 'soft' and 'surrogate' endpoints in diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2013;67(4):295-7.