



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Bydureon (eksenatyd)
we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2,**



Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-4/2014

Data ukończenia: kwiecień 2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

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

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

CSR – raport z badania klinicznego (ang. clinical study report)

CVD – powikłania sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular disease)

DCCT – badania kontroli i komplikacji cukrzycy (ang. Diabetes Control and Complication Trial)

DI – decylitr

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

ExQW – Eksenatyd podawany jeden raz w tygodniu (ang. exenatide once weekly)

FPG – poziom glikemii na czczo (ang. fasting plasma glucose)

HbA1c – hemoglobina glikowana

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. high density lipoproteins)

HOMA – matematyczny model oceny insulinooporności (ang. homeostatic model assesement)

HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. high performance liquid chromatography)

Kg – kilogram

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

L – litr

LDL – lipoproteiny o małej gęstości (ang. low density lipoproteins)

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

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

mg – miligram

mies. – miesiąc

mm Hg – milimetry słupka rtęci

mmol – milimol

MODY – typ cukrzycy (ang. Maturity Onset Diabetes of the Young)

NGSP – National Glycohemoglobin Standardization Program

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

OGTT – doustny test tolerancji glukozy (ang. oral glucose tolerance test)

p.o. – podawanie leku drogą doustną (łac. per os)

PPG – poziom glukozy we krwi po posiłku (ang. postprandial glucose)

r.ż. – rok życia

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

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

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

s.c. – podawanie leku przez wstrzyknięcie podskórne

SBP – (ang. – systoli blood preasure) skurczowe ciśnienie krwi

SD – (ang. – standard deviation) odchylenie standardowe

SE – (ang. – standard error) błąd standardowy

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

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

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

WHR – stosunek obwodu talii i bioder (ang. waist-hip ratio)

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

µg – mikrogram.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novo Nordisk A/S

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk A/S zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk A/S

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	34
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	34
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	34
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	65
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	67
4. Ocena analizy ekonomicznej	71
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	71
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	72
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	77
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	78
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	78
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	80
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	80
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	80
5. Ocena analizy wpływu na budżet	81
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	84
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	84
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	86
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	86
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	87
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	87
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	87
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	88
9.1. Rekomendacje kliniczne	88
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	89
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	90
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	90
11. Opinie ekspertów.....	92
12. Kluczowe informacje i wnioski	93
13. Źródła.....	100
14. Załączniki	104

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

30.01.2014; MZ-PLR-460-20334-1/MG/14

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Bydureon (eksenatyd), 2mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; 4xjednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawka) kod EAN 5909990893584

Wnioskowane wskazanie: Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDACTED]

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

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

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

Poziom refundacji: [REDACTED]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED] [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Szwecja

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Eli Lilly Nederland B.V., Holandia (Byetta – exenatidum)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Insulina glargine

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

Insulina detemir

1. Novo Nordisk A/S Novo Nordisk Production (Levemir)

Insulina NPH

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

Agoniści receptora GLP-1

1. Eli Lilly Nederland B.V., Holandia (Byetta – exenatidum)
2. Novo Nordisk A/S, Dania (Victoza – liraglutide)
3. Sanofi-Aventis Groupe 54, Rue La Boétie F – 75008 Paris Francja (Lyxumia – liksysenatyd)

Inhibitory DPP-4:

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

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 30.01.2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30.01.2014 r., znak: MZ-PLR-460-20334-1/MG/14, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), kod EAN: 5909990893584.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- [redacted] Analiza efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków - grudzień 2013.
- [redacted] Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków - grudzień 2013.
- [redacted] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków - grudzień 2013.
- [redacted] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu). Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków - grudzień 2013.

W dniu 14.03.2014 r. do Agencji wpłynęło pismo, informujące o zmianie przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego za produkt Bydureon (eksenatyd), 2mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), kod EAN: 5909990893584. W piśmie wskazano AstraZeneca AB jako nowego przedstawiciela spółki Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG – podmiotu odpowiedzialny za ww. produkt.

Zgodnie z otrzymaną dokumentacją firma AstraZeneca AB udzieliła pełnomocnictw przedstawicielom firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. do reprezentowania AstraZeneca AB w kwestiach związanych z wybranymi produktami lekowymi, w tym przedmiotowego leku Bydureon.

Dnia 02.04.2014 r. Ministerstwo Zdrowia dopuściło AstraZeneca AB jako stronę w postępowaniu w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bydureon, w miejsce dotychczasowej Strony – Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

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

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ekstenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych ekstenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (Victoza®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. <u>Uzasadnienie:</u> Victoza® jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków – inkretyn, wykazujących lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność w terapii cukrzycy, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA1c i poziomem glikemii w surowicy krwi. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponuje zastosowanie 50% odpłatności i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkretyn - eksenatydu.
Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r. / Rekomendacja nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207 we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c≥8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI≥35 kg/m2. / Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c>8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz BMI> 35kg/m2, w ramach odrębnej grupy limitowej.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”	Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, – w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
Xelevia® (Sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)	Stanowisko RK nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride)	Stanowisko RK nr 47/14/2010	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek,	z dnia 5 lipca 2010r.	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 tabletek, z odpłatnością 50%.
Sitagliptin (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą I sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)	Stanowisko RK nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010r.	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.
Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013r. / Rekomendacja nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. / Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Galvus®.
Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010r.	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.
Sulodeksyd (Vessel Due F®) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej	Stanowisko RK Nr 75/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sulodeksydu (Vessel Due F®) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej, w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.
Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu II.
Insulina detemir (Levemir®) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. / Rekomendacja nr 92/2013	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne refundowanie leku Levemir we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu II leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. Rada Przejrzystości uważa za zasadne refundowanie

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	z dnia 29 lipca 2013 r.	leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu II, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca ($HbA1c \geq 8\%$), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny, proponowany poziom odpłatności ustalono na poziomie 30%. / Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz $HbA1c \geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. / Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), (kod EAN: 5909990895717) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 [REDACTED], oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”, z kategorią odpłatności [REDACTED] limitu finansowania. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z $HbA1c \geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMEA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna na posiedzeniu w dniu 29.03.2010 r. omawiała dokumenty otrzymane w związku z pismem: MZ-PLE-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		oraz 2. Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir PenfillR) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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

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

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

Tabela 3. Różnicowanie typów cukrzycy

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

	Typ 1	Typ 2
Liczba czynnych komórek Langerhasa	<10% wartości prawidłowej	Umiarkowanie zmniejszona

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

Tabela 4. Różnicowanie postaci granicznych cukrzycy

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

Epidemiologia

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

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

	2011	2012
T2DM	2 271 985	2 221 580

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

Etiologia i patogeneza

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

Klasyfikacja

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

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

Typ cukrzycy	Przyczyna
Cukrzyca typu 1	- Wywołana procesem immunologicznym - Idiopatyczna
Cukrzyca typu 2	-
Inne typy cukrzycy	- Defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β - Defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny - Choroby trzustki - Choroby układu dokrewnego - Leki

Typ cukrzycy	Przyczyna
	- Choroby infekcyjne - Rzadkie formy o podłożu immunologicznym - Inne zespoły genetyczne
Cukrzyca ciążowa	-

Obraz kliniczny

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

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

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

Diagnostyka

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

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

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

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

Leczenie – informacje ogólne

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

Leczenie nefarmakologiczne

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

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

W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się:

- doustne leki hipoglikemizujące,

- leki działające na układ inkretynowy,
- insulinę.

Leczenie farmakologiczne – leki doustne

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

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

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

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

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

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

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

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

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

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

Połączenie zalecane w terapii skojarzonej 2-lekowej obejmuje:

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

Natomiast w terapii 3-lekowej można zastosować schemat:

- metformina + pochodne sulfonylomocznika + lek inkretynowy,
- metformina + pochodne sulfonylomocznika + akarboza,
- metformina + lek inkretynowy + akarboza.

Leczenie farmakologiczne- insulina

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

Wskazaniem do insulinoterapii jest:

- cukrzyca typu 1

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

Tabela 7. Rodzaje insuliny ludzkiej i ich analogów

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

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

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

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

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

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Powikłania cukrzycy

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

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

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

Tabela 8. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<p>Kwasica i śpiączka ketonowa – ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znaczącego niedoboru insuliny. Charakterystyczną cechą jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu.</p>	<p>Powikłania oczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatia cukrzycowa – należy do grupy powikłań ocznych. W etiologii choroby podstawowe znaczenie mają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze. Klasyfikacja retinopatii cukrzycowej obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ retinopatię nieproliferacyjną bez makulopatii, ▪ retinopatię nieproliferacyjną z makulopatią, ▪ retinopatię przedproliferacyjną (wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe, <i>intraretinal microvascular abnormalities</i> – IRMA), ▪ retinopatię proliferacyjną, ▪ retinopatię proliferacyjną z powikłaniami, ▪ retinopatię nieproliferacyjną <p>Retinopatię nieproliferacyjną charakteryzują: poszerzenie i zamykanie się włośniczek, mikrotętniaki, wybroczyny, zwyrodnienie siatkówki oraz nieprawidłowości naczyń żylnych i tętniczych. Najcięższą formą retinopatii nieproliferacyjnej jest stadium przedproliferacyjne, w którym rozwijają się IRMA. Retinopatia proliferacyjna cechuje się nowotworzeniem naczyń, z których łatwo dochodzi do krwotoków oraz rozrostem tkanki włóknistej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne powikłania oczne – w tym: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma oraz jaskra wtórna krwotoczna.
<p>Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny, rozwijający się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, zwykle pod wpływem czynnika wywołującego. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem.</p>	<p>Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) – to czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii.</p> <p>Rozwój nefropatii cukrzycowej zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych. W następstwie działania czynników metabolicznych, hemodynamicznych oraz cytokin i mediatorów zapalenia dochodzi do zmian w błonie podstawowej prowadzących do zmniejszenia jej ładunku ujemnego i zwiększenia porów. Jednocześnie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomórkowego wskutek hiperglikemii. Kliniknym objawem tych nieprawidłowości jest zwiększenie przesączania albuminy, początkowo w postaci mikroalbuminurii a następnie jawnego białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do szklwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek.</p>
<p>Kwasica mleczanowa – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy >5 mmol/l, rozwijająca się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy.</p>	<p>Neuropatia cukrzycowa – jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy (w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych).</p> <p>W etiologii neuropatii cukrzycowej rolę odgrywają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki metaboliczne – hiperglikemia (aktywacja szlaku polioloowego, kinazy białkowej nieenzymatyczna glikacja białek), stres oksydacyjny, niedobór czynnika wzrostowego nerwów (NGF), jego receptora i innych czynników troficznych.

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	<ul style="list-style-type: none"> • czynniki naczyniowe – zmiany reologiczne, miażdżyca, zmiany w naczyniach odżywczych nerwów. • czynniki genetyczne. <p>Największe znaczenie ma hiperglikemia, uruchamiająca pozostałe mechanizmy patogenetyczne.</p>
<p>Hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii <3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii (częściej w długotrwałej, dobrze wyrównanej cukrzycy typu 1) lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ale gwałtownie się zmniejszyła.</p> <p><u>Podział hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna – chory sam potrafi ją opanować, przyjmując dodatkowy pokarm, zjadając kostkę cukru lub wypijając słodzony płyn. • Umiarkowana – wymaga pomocy drugiej osoby, która poda dodatkowy pokarm, cukier prosty lub wstrzyknie glikagon. • Ciężka – z utratą przytomności, wymaga hospitalizacji. 	<p>Zespół stopy cukrzycowej – owrzodzenie lub destrukcja tkanek głębokich stopy u chorych na cukrzycę oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania.</p>
	<p>Powikłania makroangiopatyczne – chorych na cukrzycę typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią traktuje się jako obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka.</p> <p>W cukrzycy występuje wiele dodatkowych czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Czynniki te są przyczyną odrębności obrazu miażdżycy u chorych na cukrzycę, takich jak: rozwój miażdżycy u osób młodszych; zmiany w tętnicach o mniejszym kalibrze i bardziej rozsiane; wyrównanie ryzyka u obu płci; upośledzenie powstawania krążenia obocznego wskutek mikroangiopatii; zaburzenia reaktywności naczyń i adaptacji układu krążenia wskutek neuropatii wegetatywnej; bezbólowy przebieg zespołów miażdżycowych – choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych; częstsze współistnienie nadciśnienia tętniczego i otyłości.</p> <p>Istotną rolę w rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinooporność oraz dyslipidemia aterogenna.</p> <p>Zmiany skórne – występują u 25-30% chorych na cukrzycę. Spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi (glikacja, dyslipidemia) i naczyniowymi (mikroangiopatia) oraz neuropatią (zaburzenia potliwości, świąd, przeczulica).</p> <p><u>Postaci zmian skórnych:</u> zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, tłuszczowate obumietanie skóry, rumieniec cukrzycowy, plamica cukrzycowa, cukrzycowa twardzina obrzękowa, zakażenia skóry, złogi lipidowe, rogowacenie ciemne.</p> <p>Zmiany stawowe – przyczynami zmian stawowych w cukrzycy mogą być: nadmierna aktywność czynników wzrostowych i zwiększona przepuszczalność naczyń, a przede wszystkim glikacja kolagenu.</p> <p><u>Postaci zmian stawowych:</u> zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytreua (przykurcz rozciągnięta dłoniowego), staw Charcota (neuroosteoartropatia).</p> <p>Zmiany kostne – u chorych na cukrzycę dominuje zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy).</p> <p><u>Postaci zmian kostnych:</u> osteopenia i osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa.</p>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	Zaburzenia psychologiczne i psychiczne – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa. Chorzy na cukrzycę z powodu nieuleczalnego charakteru choroby wymagają wsparcia psychospołecznego. Ważne w działaniach chorego jest poczucie wpływu na przebieg choroby, które jest silniejsze u osób wykształconych i umiejących sobie radzić w trudnych sytuacjach.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 9. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	BYDUREON 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), kod EAN: 5909990893584
Substancja czynna	EKSENATYD
Droga podania	BYDUREON jest przeznaczony do samodzielnego stosowania przez pacjenta. Każdy zestaw jest przeznaczony do jednorazowego użytku przez jedną osobę. Każdą dawkę należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch, udo lub tylną część ramienia, natychmiast po uzyskaniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.
Mechanizm działania	<p>Eksenatyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wykazuje on szereg właściwości przeciwhiperglykemicznych glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Sekwencja aminokwasów w łańcuchu ekstenatydu częściowo pokrywa się z sekwencją ludzkiego GLP-1. Wykazano w warunkach in vitro, że ekstenatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 i aktywuje go; w jego mechanizmie działania pośredniczy cykliczny AMP i (lub) inne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej.</p> <p>Eksenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od stężenia glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się, wydzielanie insuliny jest hamowane. Podczas jednoczesnego stosowania ekstenatydu z metforminą i (lub) tiazolidynodionami nie obserwowano zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem placebo i metforminy i (lub) tiazolidynodionów. Może to wynikać z zależnego od poziomu glukozy insulintropowego mechanizmu działania leku.</p> <p>Eksenatyd hamuje wydzielanie glukagonu, które w cukrzycy typu 2 jest zwiększone w sposób nieprawidłowy. Niższe stężenie glukagonu powoduje zmniejszenie uwalniania glukozy przez wątrobę. Eksenatyd nie zaburza jednak prawidłowej odpowiedzi glukagonu i innych hormonów na hipoglikemię.</p> <p>Eksenatyd hamuje opróżnianie żołądka i w ten sposób wpływa na zmniejszenie szybkości, z jaką glukoza pochodząca z pokarmu przenika do krwiobiegu.</p> <p>Wykazano, że stosowanie ekstenatydu powodowało ograniczenie przyjmowania pokarmów w następstwie zmniejszenia apetytu i nasilenia uczucia sytości.</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	17 czerwca 2011

Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDAKTOWANE]
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień.</p> <p>U pacjentów, którzy stosowali eksenatyd dwa razy na dobę (BYETTA) po zmianie terapii na produkt BYDUREON może wystąpić tymczasowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które zazwyczaj mija w ciągu pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu terapii.</p> <p>W przypadku dodania produktu BYDUREON do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. w przypadku dodania produktu BYDUREON do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>BYDUREON należy podawać raz w tygodniu, tego samego dnia każdego tygodnia. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że następna dawka zostanie podana przynajmniej jedną dobę (24 godziny) później. BYDUREON można podawać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>BYDUREON przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą • pochodnymi sulfonilomocznika • tiazolidynodionami • metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika • metforminą i tiazolidynodionami <p>u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 11. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, [REDAKTOWANE] należą:

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

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

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

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

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

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	ACP 2012	<p>ACP zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie terapii doustnej u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, gdy zmiany stylu życia, w tym diety, ćwiczeń i utraty masy ciała, nie udało się odpowiednio poprawić hiperglikemii • przepisywanie monoterapii metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2 • dodanie drugiego środka do metforminy w leczeniu pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, gdy zmiany stylu życia i metformina stosowana w monoterapii nie umożliwiają kontroli hiperglikemii.
USA	AHRQ 2012	<p>W leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych może być zastosowana terapia lekami z grupy antagonistów receptora GLP-1, do której należy exenatyd. Zalecana w przypadku gdy terapia skojarzona metformina i pochodnej sulfonylomocznika zakończyła się niepowodzeniem dla osób z poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35kg/m².</p> <p>Leczenie exenatydem może powodować podwyższone ryzyko zapalenia trzustki a następnie ostrej niewydolności nerek. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki terapię należy przerwać. Jeśli zapalenie trzustki zostanie potwierdzone nie powinno się kontynuować terapii.</p> <p>Exenatyd zaleca się stosować ostrożnie u osób z filtracją kłębuszkową GFR między 30-50 oraz ważne jest aby monitorować czynność nerek i skutki uboczne wpływające na działanie przewodu pokarmowego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leków inkretynowych mimetycznych są nudności i wymioty.</p>
Szkocja	SIGN 2010	<ul style="list-style-type: none"> • W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4. • U pacjentów otyłych (BMI \geq 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonylomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide). • Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonylomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. • Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonylomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.
Wielka Brytania	NICE 2009 (2010)	<p>Rozważa się dodanie mimetyku GLP-1 w trzeciej linii leczenia w stosunku do pierwszoliniowej metforminy i drugoliniowego sulfonylomocznika, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA1c \geq 7.5%, lub wyższy po indywidualnym uzgodnieniu z pacjentem) u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) \geq 35.0 kg/m² pochodzenia europejskiego (należy uwzględnić grupę etniczną) oraz szczegółowe psychologiczne i medyczne problemy związane z otyłością <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI < 35.0 kg/m² a insulinoterapia miałaby znaczny wpływ na życie zawodowe, a utrata masy ciała może być korzystna z powodu istotnych chorób towarzyszących związanych z otyłością. • Kontynuacja terapii mimetykiem GLP-1 (eksenatyd) jest wskazana u osób u których nastąpiła korzystna odpowiedź metaboliczna (redukcja co najmniej o 1% w HbA1c oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w ciągu 6 miesięcy).

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35kg/m² w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. Krzysztof Strojek Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii	Monoterapia insuliną lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub metforminą	Monoterapia insuliną lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub metforminą	Monoterapia insuliną lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub metforminą	Monoterapia insuliną lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub metforminą	Monoterapia insuliną lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub metforminą Zalecenia kliniczne Polskiego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
					Towarzystwa Diabetologicznego 2013 Diabetologia Kliniczna, edycja 2014 w druku treść nie zmieniona co do treści wniosku.
	Rozpoczęcie insulinoaterapii (80-90%) lub dołączenie trzeciego leku doustnego, np. akarbozy (10-20%)	Wprowadzenie Bydureonu spowoduje opóźnienie rozpoczynania insulinoaterapii, gdyż w algorytmie leczenia cukrzycy wg PTD właśnie w tym miejscu rekomenduje się najsilniej stosowanie agonistów receptora GLP-1.	Dołączenie trzeciego leku doustnego, najczęściej akarbozy (b. źle tolerowanego przez chorych) lub inhibitorów DPP-4 (leku nierefundowanego).	Insulinoaterapia – p. Zalecenia Kliniczne PTD 2013 (Diabetologia Kliniczna, 2013, 2, supl. 1).	Lek inkretynowy (w tym agonści GLP-1) lub akarboza – wg Zaleceń Klinicznych PTD.
	Najczęściej stosowaną, skuteczną i bezpieczną technologią w Polsce w opisanej sytuacji klinicznej jest dodanie insuliny lub przejście na insulinoaterapię – w zależności od sytuacji klinicznej – standardową lub intensywną, zwykle, o ile nie ma p/wskazań w połączeniu z metforminą.	Przypuszcza, że elementem o przedłużonym uwalnianiu zastąpi w najbliższym czasie pochodne sulfonilomocznika zarówno w monoterapii (coraz rzadziej stosowane) jak i w połączeniu z metforminą. Ze względu na niezłą skuteczność (obniżenie HbA1c o 0,7-1,0%) i bezpieczeństwo inkretynomimetyków, w tym eksenatydu mogą one pełnić rolę leków drugiej linii po niepowodzeniu leczenia metforminą.	Najczęstszą przyczyną niepowodzenia terapii T2DM jest niewypełnianie zaleceń lekarskich przez pacjentów. W moim przekonaniu to nie leki a Interia klinica i non-adherence pacjentów jest powodem niepowodzeń terapii złożonej z metforminy i PSM. Najtańszą technologii...ą jest bpoprawa edukacji chorego, zwłaszcza w zakresie diety oraz stosowanie insuliny ludzkiej.	Doustne leki hipoglikemizujące + insulina ludzka lub tylko insulina ludzka. Ponownie podkreślam, że najczęstszą przyczyną niepowodzeń terapii cukrzycy jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Nie ma prac, które wskazywałyby w sposób obiektywny rzeczywistą wartość różnych technologii medycznych we wskazaniu opisanym przez AOTM	Według PTD we wskazaniach podanych na początku formularza leki inkretyny nowe mogą być stosowane w przypadku nieskuteczności monoterapii metforminą, PSM lub gliptyką. Natomiast w przypadku niepowodzenia le4czenia skojarzonego metformina +PSM zaleca się stosowanie metformina+ lek inkretyny nowy lub metformina + 2 leki o różnym mechanizmie działania (PSU lub lek inkretyny nowy lub akarboza). Kolejnym etapem jest leczenie skojarzone metformina + insulina bazalna. Etap 1 (monoterapia doustna): metformina (PSM, gliptyny) Etap 2: metformina + PSU, metformina + lek inkretyny nowy

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
					lub w przypadku zaznaczonym w formularzu metformina + 2 leki o różnych mech. Działania (PSM lub lek inkrety nowy lub akarboza Etap 3: (w przypadku zaznaczonym w formularzu: metformina + insulina bazalna lub metformina + 2 x dz (insulina bazalna lub mieszanki) Diabetologia Kliniczna: Zalecenia kliniczne postępowania u chorych na cukrzycę 2013. 2013,2, suplA

Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Metforminum*	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	Cukrzyca	ryczałt
Gliclazidum*	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt
Glimepiridum*	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt
Glipizidum*	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt
Acarbosum*	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	Cukrzyca	ryczałt
Glucagonum*	85.0, Hormony trzustki - glukagon	Cukrzyca	ryczałt
Insulini c. zinco suspensio compositum*	14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum humanum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum isophanum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt

Subst. czynna	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Insulinum aspartum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum glulisinum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulini injectio neutralis*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich 14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum lisprum, injectio neutralis*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum detemirum**	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%
Insulinum glargine**	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%

* substancje dostępne za odpłatnością ryczałtową

** substancje dostępne za 30% odpłatnością

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komentarz AOTM:

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. [Redacted text block]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo Bydureonu w terapii cukrzycy typu 2, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych, niewskazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 16. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność / bezpieczeństwo bydureonu w terapii cukrzycy typu 2

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

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

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

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

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia [redacted]
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia [redacted]
- The Cochrane Library z datą odcięcia [redacted]
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą odcięcia [redacted]

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

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

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: [redacted] dla baz Medline, Cochrane oraz EMBASE.

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

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

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

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

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

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

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

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

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

3.3.1.4. *Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

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

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – ang. *relative benefit*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla zmiennych ciągłych przedstawiono średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD). Zmienne RR, RB, NNT/NNH oraz MD przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

--	--	--	--	--

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted text block]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

BEZPIECZEŃSTWO

[Redacted text block]

[Redacted content]

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

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej było przeprowadzenie analizy opłacalności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Bydureon® (eksenatyd, 2 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, opakowanie jednostkowe: 1 opakowanie 4x1 jednodawkowy zestaw 1fiol.+ 1strz., kod EAN: 5909990893584) w zdefiniowanej [REDACTED]

Technika analityczna/porównywane interwencje

[REDACTED]

Populacja

[REDACTED]

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

[Redacted text]

Dyskontowanie

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

Koszty

[Redacted text]

[Redacted text] PLN oraz liczby opakowań tego leku, których koszt został poniesiony przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Model

[Redacted text]

Założenia

[Redacted text]

Analiza wrażliwości

[Redacted text]

Tabela 91. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

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

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 92. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nie	[Redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	Brak
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	[Redacted]

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	Brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	Tak	Brak

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Uwagi analityków AOTM:

[Redacted content]

[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia po objęciu refundacją produktu leczniczego Bydureon® w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [Redacted]

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, [Redacted]

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Kluczowe założenia

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy NFZ i z perspektywy pacjenta ponoszone w ramach leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz nowy”).

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 100. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, [redacted]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	[redacted]
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	W Obwieszczeniu MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) zmianie uległa część cen leków wykorzystanych w analizie. W analizie wpływu na budżet jako źródło danych kosztowych wykorzystano [redacted] Zmianie uległy ceny między innymi następujących preparatów: Amaryl, Avaron, Diaril, Glibetic, Glidamid, Glimehexal, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic, Diaprel, Diazidan, Diagen, Gliclada. Zmiany te nie mają jednak istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	Brak danych NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 101. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Tabela 102. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

[Redacted text block]

6. *Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka*

Brak

7. *Uwagi do zapisów programu lekowego*

Nie dotyczy

8. *Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę*

[Redacted text block]

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

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne



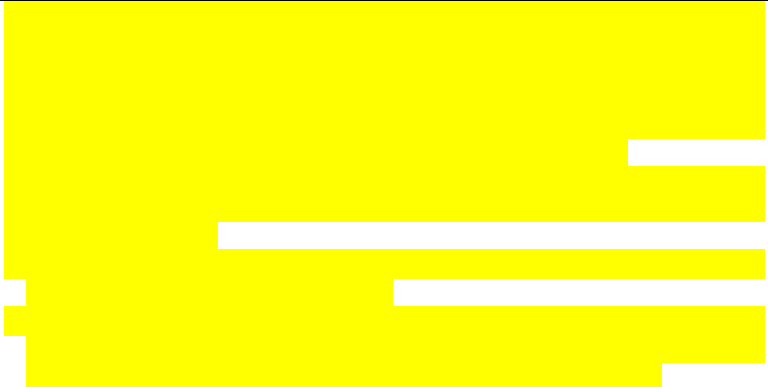


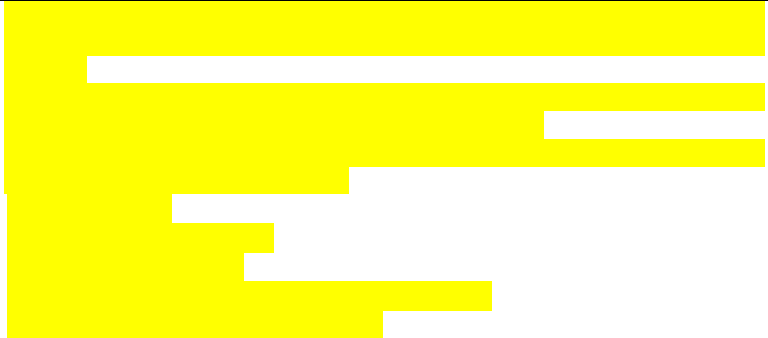



Tabela 107. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NICE (Wielka Brytania) 2012	Pozytywna z ograniczeniami	NICE rekomenduje lek Bydureon (eksenatyd) o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 2: z HbA1c powyżej 7,5%, BMI powyżej 35kg/m ² , u osób europejskiego pochodzenia, lub u osób z BMI poniżej 35kg/m ² , u których terapia insuliną miała poważne komplikacje, lub utrata masy ciała będzie wpływać pozytywnie na leczenie chorób współistniejących. Eksatyd o powolnym uwalnianiu skojarzony z metforminą czy sulfonilomocznikiem jest zalecany, jako leczenie osób z cukrzycą typu 2 w przypadku, gdy: <ul style="list-style-type: none"> osoba nie toleruje metforminy czy sulfonilomocznika lub terapia tymi substancjami jest przeciwwskazana. osoba nie toleruje leczenia tiazolidynodionem i inhibitorami dipeptydylopeptydaz-4 (DPP-4IV) lub gdy leczenie tiazolidynodionami i inhibitory DPP-4 jest przeciwwskazane.
University of Michigan Health System (UMHS) and the National Guideline	Pozytywna z ograniczeniem	Terapia eksenatydem może być związana z ryzykiem występowania zapalenia trzustki i ostrej niewydolności nerek. Jeżeli zapalenie trzustki jest możliwe eksenatyd nie powinien być dalej stosowany. Jeżeli zapalenie trzustki jest potwierdzone, leczenie eksenatydem nie powinno być kontynuowane.

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Clearinghouse (NGC) (USA) 2012		Eksenatyd powinien być stosowany ostrożnie u osób ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) pomiędzy 30 a 50 ml/min. W trakcie leczenia zaleca się monitorowanie czynności nerek, przewodu pokarmowego i działań ubocznych.
NICE (Wielka Brytania) 2009	Pozytywna z ograniczeniami	NICE rekomenduje terapię eksenatydem w ramach trzeciej linii leczenia osób z cukrzycą typu 2 z BMI > 35 kg/m ² , u osób pochodzenia europejskiego (korekta dla innych grup etnicznych) oraz u osób z innymi problemami psychicznymi lub medycznymi, które są związane z wysoką masą ciała. Terapia eksenatydem jest zalecana również u osób z BMI < 35 kg/m ² w skojarzeniu z insuliną. NICE rekomenduje kontynuację leczenia eksenatydem, jeżeli terapia miała pozytywne znaczenie metaboliczne (spadek HbA _{1c} o 1,0% i utrata masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 108. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Ocena	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		
		
GMMMG (Anglia) 2011	Pozytywna	GMMMG rekomenduje stosowanie Bydureonu (eksenatydu) raz w tygodniu w terapii pacjentów, u których mogą być stosowane GLP-1. Eksenatydowi do stosowania raz w tygodniu nadano niski priorytet w kolejce do refundacji.
MTRAC (Wielka Brytania) 2011	Pozytywna z ograniczeniem	Bydureon powinien być podawany przez lekarza specjalistę diabetologa raz w tygodniu, a następnie może być podawany w podstawowej opiece zdrowotnej zgodnie z wytycznymi. Bydureon jest niezalecany u osób z chorobą nerek. Istnieją doniesienia o rzadkich zapaleniach trzustki u leczonych pacjentów.
		

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 109. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania Bydureonu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Włoka Brytania	NICE 2012		+		Leczenie osób dorosłych z cukrzycą typu 2: z HbA1c powyżej 7,5%, BMI powyżej 35kg/m ² lub u osób z BMI poniżej 35kg/m ² , u których terapia insuliną miała poważne komplikacje, lub utrata masy ciała będzie wpływać pozytywnie na leczenie chorób współistniejących. Eksenatyd o dowolnym uwalnianiu skojarzony z metforminą czy sulfonilomocznikiem jest zalecany, w przypadku, braku tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania metforminy / sulfonilomocznika lub tiazolidynodionem / inhibitorami dipeptydylopeptydaz-4
	USA	UMHS, NGC 2012		+		Terapia eksenatydem może być związana z ryzykiem występowania zapalenia trzustki i ostrej niewydolności nerek. Eksenatyd powinien być stosowany ostrożnie u osób ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) pomiędzy 30 a 50 ml/min.
	Włoka Brytania	NICE 2009		+		Leczenie osób dorosłych z cukrzycą typu 2 z BMI>35kg/m ² oraz osób z problemami psychicznymi lub innymi problemami medycznymi (np. z wysoką masą ciała). Terapia eksenatydem jest zalecane również u osób z BMI <35 kg/m ² w skojarzeniu z insuliną.
Rekomendacje refundacyjne						
	Anglia	GMMMG 2011	+			Bydureonu (eksenatyd) raz w tygodniu w terapii pacjentów, u których mogą być stosowane GLP-1.
	Włoka Brytania	MTRAC 2011		+		Bydureon podawany przez lekarza specjalistę diabetologa raz w tygodniu, a następnie może być podawany w podstawowej opiece zdrowotnej zgodnie z wytycznymi. Bydureon jest niezalecany u osób z chorobą nerek.


10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

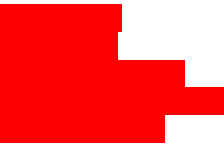
Tabela 110. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

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

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. Krzysztof Strojek Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>Otyłość jest główną przyczyną braku wyrównania glikemii w cukrzycy typu 2. Zgodnie z zaleceniami PTD w przypadku nieskuteczności terapii lekami doustnymi zachodzi konieczność włączenia insuliny co jednakże powoduje dalszy przyrost wagi i zwiększa ryzyko hipoglikemii. Wprowadzenie zatem refundacji leku, który mógłby być zastosowany zamiast insuliny, zmniejszającego masę ciała i z niskim ryzykiem niedocukrzeń w populacji zawężonej wartością BMI i nieskutecznością terapii 2-lekowej uważam za wysoce zasadne. Ponadto stosowanie 1x w tygodniu poprawia komfort leczenia.</p>	<p>Brak</p>	<p>Lek powinien być refundowany</p>
	<p>Eksenatyd jest lekiem z grupy agonistów receptora GLP-1., stymulującym wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w warunkach hiperglikemii. Został on wprowadzony do lecznictwa w USA w kwietniu 2005 r. Jego siła działania antyhiperglikemicznego jest taka jak insuliny (Heine i wsp., Am. J. Med. 2005), ale jest on pozbawiony jej objawów niepożądanych – nie wywołuje w ogóle niedocukrzeń oraz nie prowadzi do przyrostu masy ciała – wprost przeciwnie, zazwyczaj powoduje redukcję masy ciała. Agoniści receptora GLP-1 działają bowiem jedynie wówczas, gdy występuje hiperglikemia, a gdy glikemia nie jest podwyższona, nie powodują wydzielania insuliny, dlatego też nie dochodzi do niedocukrzeń i przyrostu masy ciała. Pojawienie się leków z tej grupy stało się przełomem w leczeniu cukrzycy typu 2, gdyż pozwala leczyć chorych skutecznie bez wywoływania bardzo niekorzystnych objawów niepożądanych. Taka metoda leczenia cukrzycy typu 2 pozwala w dłuższym czasie znacznie zmniejszyć ryzyko rozwoju powikłań (obniżenie masy ciała per se poprawia wyrównanie metaboliczne cukrzycy) oraz koszty terapii (także bezpośrednio zmniejszając koszty leczenia objawów niepożądanych – np. hipoglikemii). Dodatkowo stosowanie agonistów receptora GLP-1 nie wymaga częstego wykonywania samodzielnych pomiarów glikemii przez chorych przy użyciu glukometru, gdyż ryzyko wystąpienia niedocukrzeń jest niskie – to także przynosi oszczędności środków publicznych. Lek jest też</p>	<p>Eksenatyd jest zbyt kosztowny. Innych argumentów, w tym merytorycznych – nie ma.</p>	<p>Koncepcja refundacji Bydureonu w określonej we wniosku populacji, tj. u osób otyłych, u których dotychczasowe leczenie doustne przestało być skuteczne jest bardzo trafna – pacjenci ci odniosą możliwie największą korzyść z takiej terapii.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>łatwiejszy do stosowania niż np. insulina, gdyż nie wymaga dostosowywania dawki każdej iniekcji, podaje się go w stałej dawce, bez względu na wartość glikemii, wielkość planowanych posiłków lub aktywności fizycznej (bo gdy glikemia się obniży, lek nie przestanie pobudzać komórki trzustki do wydzielania insuliny).</p> <p>Przedstawiona do oceny technologia to najnowszy preparat eksenatydu do stosowania raz na tydzień. Ten sposób dawkowania znacząco zwiększa tzw. compliance, gdyż jest bardzo wygodny dla chorego, który na co dzień przyjmuje leki doustne, a raz w tygodniu wykonuje sobie zastrzyk z eksenatydu w preparacie Bydureon.</p> <p>Wbrew wcześniejszym obawom, najnowsze doniesienia i opracowania (m.in. wspólne stanowisko FDA i EMA z 27 lutego br. opublikowane w NEJM) podkreślają bezpieczeństwo stosowania leków z tej grupy, jak i leków inkretynowych w ogóle.</p> <p>Stosowanie wnioskowanej technologii w proponowanym na początku wniosku wskazaniu jest całkowicie zgodne z aktualnymi Zaleceniami Klinicznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</p>		
	<p>Uważam, że na obecnym etapie doświadczeń jest zbyt wcześnie podejmować decyzję o finansowaniu preparatu ze środków publicznych</p>	<p>Uważam, że ze względu na krótki czas obecności eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu na rynku i małą liczbę dowodów medycznych potwierdzających jego przewagę nad dotychczasowymi technologiami z finansowaniem ze środków publicznych należy się wstrzymać. W literaturze jest dostępnych jedynie około 7 prac klinicznych opisujących skutki działania leku</p>	<p>Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu został dopuszczony do terapii cukrzycy typu 2 w USA w roku 2013. W chwili obecnej jest dostępny w 42 krajach, w tym niektórych EU. W mojej opinii niezbędne jest dłuższe doświadczeni ze stosowaniem tej formy leku, chociaż wstępne dane, oparte na niedużych badaniach klinicznych, wskazują na jego porzewę nad formą standardową</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.01.2014 r.; znak MZ-PLR-460-20334-1/MG/14 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Bydureon (eksenatyd)**, 2mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; 4x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawka) kod EAN 5909990893584 we wskazaniu: **dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2,**

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, [redacted] należą: insulina bazowa (insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH); leki inkretynowe (inhibitory peptydazy dipeptydowej IV, leki z grupy antagonistów receptora GLP-1).

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

- Insulina glargine – 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”.
- Insulina NPH – finansowana z ryczałtową odpłatnością pacjenta, 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.

Skuteczność kliniczna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted content]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Informacje z ChPL

Najczęściej zgłaszane DN: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia –b. często, zmniejszenie apetytu –często); zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy –często); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia –b. często, niestrawność, ból brzucha, refluks żołądkowo-przelykowy, rozdęcie brzucha, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, wzdęcia z oddawaniem wiatrów –często); zaburzenia ogólnoustrojowe i stany w miejscu podania (świąd w miejscu wstrzyknięcia –b. często, osłabienie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, senność –często)

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [Redacted text]

[Redacted text block]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania eksenatydu w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne i 5 rekomendacji refundacyjnych. Spośród rekomendacji klinicznych wszystkie były pozytywne z ograniczeniami (NICE 2012, NICE 2009 - leczenie osób dorosłych z cukrzycą typu 2: z HbA1c powyżej 7,5%, BMI >35kg/m² lub BMI <35kg/m²; UMHS i NGC 2012 - leczenie osób dorosłych z cukrzycą typu 2 z GFR pomiędzy 30-50 ml/min). Natomiast spośród rekomendacji refundacyjnych 2 były pozytywne ([REDACTED]), GMMMG 2011), 2 pozytywne z ograniczeniami ([REDACTED]), MTRAC 2011), 1 negatywna ([REDACTED]).

13. Źródła

Piśmiennictwo

1. AACE 2013. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS'. COMPREHENSIVE DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM 2013 CONSENSUS STATEMENT. ENDOCRINE PRACTICE Vol 19 (Suppl 2) May/June 2013

3. ACP 2012. American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine Volume 156 • Number 3.

4. ADA 2013. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. DIABETES CARE, VOLUME 36, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2013

5. ADA/EASD 2012. American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. DIABETES CARE, VOLUME 35, JUNE 2012

15. CDA 2013. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. Can J Diabetes 37 (2013) S61eS68

16. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu Bydureon® (www.ema.europa.eu) (dostęp 12.03.2014).

[Redacted text block]

32. IDF 2012. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Global Guideline for Type 2 Diabetes.

[Redacted text block]

43. National Institute for Health and Clinical Excellence - technology appraisal guidance 248 (NICE 2012) - Exenatide prolonged-release suspension for injection In combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes)

44. National Institute for Health and Clinical Excellence - technology appraisal guidance 288 (NICE 2013) - Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

45. National Institute for Health and Clinical Excellence - technology appraisal guidance 203 (NICE 2010) - Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus.

[Redacted text block]

51. NICE 2009 (2010). National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87.

52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

53. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, supl. A. PTD 2013.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

69. Scottish Medicines Consortium (SMC 2012) - dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

75. Szczeklik A. red., Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2012, Medycyna Praktyczna 2012.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

87. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Kliniczna, Clinical Diabetology 2013, tom 2, Suplement A.

14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] Analiza wpływu na system ochrony zdrowiarefundacji produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w leczeniudorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [redacted]). Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków - grudzień 2013.
- Zal. 2. [redacted] Analiza efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w leczeniudorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [redacted]). Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków - grudzień 2013.
- Zal. 3. [redacted] Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w leczeniudorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [redacted]). Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków - grudzień 2013.
- Zal. 4. [redacted] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu). Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków - grudzień 2013.
- Zal. 5. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Tabela 112. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. (poz. 42). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. Zał. A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	4,2	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,21
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,47	6,72	6,72	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,77	13,8	13,8	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,5	8,08	8,08	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	5909990765430	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,56	16,04	16,04	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	12,05	12,05	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,99	11,93	11,93	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,96	18,17	18,17	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,4	4,77	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,78
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,8	9,44	8,39	Cukrzyca	ryczałt	4,25

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,78	8,37	8,37	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,88	16,37	16,37	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,5	13,52	13,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	blister 60 sztuk	5909990789306	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,91	13,95	13,95	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Glucophage 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,99	8,59	8,39	Cukrzyca	ryczałt	3,4
Metforminum	Glucophage 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990789276	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,03	5,43	4,19	Cukrzyca	ryczałt	4,44
Metforminum	Glucophage 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990789290	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,8	8,12	7,13	Cukrzyca	ryczałt	4,19

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	13,26	15,72	6,29	Cukrzyca	ryczałt	12,63
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	5909990213436	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	27,22	31,78	12,58	Cukrzyca	ryczałt	22,4
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,15	10,81	4,19	Cukrzyca	ryczałt	9,82
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	5909990624768	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	18,14	21,35	8,39	Cukrzyca	ryczałt	16,16
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	36,29	42	16,78	Cukrzyca	ryczałt	28,42
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,4	7,97	7,97	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metfogamma 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909991033019	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,02	4,38	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,39
Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909991032913	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4	6,23	6,23	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,43	4,8	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,81
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,29	7,58	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,65
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,88	9,47	4,19	Cukrzyca	ryczałt	8,48
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705474	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,27	3,58	3,58	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705726	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,35	5,55	5,55	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705894	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,27	6,78	6,78	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,43	15,9	15,9	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,14	23,1	23,1	Cukrzyca	ryczałt	4,8

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	22,85	30,09	30,09	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,58	12,21	12,21	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990457212	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,24	4,6	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,61
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	5909990457229	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990457236	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl.	4013054024348	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,58	19,87	19,87	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990457311	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,86	7,13	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990457328	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	19,44	25,97	25,97	Cukrzyca	ryczałt	5,44
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	5909990359912	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,91	13,12	5,49	Cukrzyca	ryczałt	10,83
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	22,68	26,18	8,23	Cukrzyca	ryczałt	21,15
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,6	25,05	8,23	Cukrzyca	ryczałt	20,02
Gliclazidum	Diazidan, tabl. powł., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990647224	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990647231	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,79	26,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,65
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60	60 szt.	5909991056131	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	29,05	34,49	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,43

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	mg			sulfonilomocznika						
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	4,61	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990744916	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	8,08	10,85	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,82
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990745012	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	13,74	17,74	12,35	Cukrzyca	ryczałt	10,19
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990745111	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	11,88	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909997070414	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	12,96	17,6	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909997076775	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	13,94	18,63	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,57
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674893	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674909	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674947	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674954	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	4,32	5,79	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,87
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	7,56	10,31	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,28
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	9,94	13,75	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,2
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,89	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	7,86	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	11,56	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,9
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glidamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,56	4,99	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,07
Glimepiridum	Glidamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Glidamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	11,34	15,22	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,67
Glimepiridum	Glidamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,24	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,31	14,14	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,59

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	21,6	27,92	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,83
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	2,16	3,52	3,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	2,97	5,49	5,49	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	4,32	7,85	7,85	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,94	10,23	10,23	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,49	4,91	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,99
Glimepiridum	Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,7	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
Glimepiridum	Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	7,68	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	12,95	17,59	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,53

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,42	9,11	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	9,61	13,4	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	12,84	17,47	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,41
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,46	4,88	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,37	14,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,78	8,44	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,41

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	7,78	11,47	11,47	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	20,81	27,09	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,8	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990791712	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,4	6,92	4,12	Cukrzyca	ryczałt	6
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,44	14,65	14,65	Cukrzyca	30%	4,4
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	13,5	17,87	14,65	Cukrzyca	30%	7,62
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,97	13,66	7,33	Cukrzyca	30%	8,53
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	32,94	39,38	21,98	Cukrzyca	30%	23,99
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990693313	85.0, Hormony trzustki - glukagon	51,82	64,35	64,35	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	mg									
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990853014	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990852314	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672448	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672585	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,88	102,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,24
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	108,15	126,31	97,68	Cukrzyca	ryczałt	32,63
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	108,15	126,31	97,68	Cukrzyca	ryczałt	32,63
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	84,55	101,53	97,68	Cukrzyca	ryczałt	7,85

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulini injectio neutralis	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915613	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	89,68	106,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	13,24
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
Insulini iniectio neutralis +	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań	5 wkł.a 3 ml	5909990348121	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi	90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum isophanum	we wkładzie, 100 j.m./ml			insulin ludzkich						
Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	219,91	249,02	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz	30%	79,17

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
								cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)		
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	5909990617555	14.3, Hormony trzustki długodziałające analogi insuliny	213,84	242,64	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	72,79

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin	213,84	242,64	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	72,79