

# **Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2**

**Analiza problemu decyzyjnego**

---



Warszawa  
październik 2014



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

AstraZeneca Pharma Poland

ul. Postępu 18

02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 874 35 00

fax +48 (22) 874 35 10

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

[REDACTED]

AstraZeneca Pharma Poland

Ul. Postępu 18, 02-676 Warszawa

tel. +48 22 874 3506

tel. +48 608 555 515

**Cytowanie:**

[REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, październik 2014.



## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2:

- 1) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- 2) po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Wyniki badań wskazują, że u chorych otyłych występuje zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz zwiększona częstość powikłań sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek powodu. W badaniu Glonger 2013, obejmującym 83 021 chorych z cukrzycą typu 2, wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych. Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji oraz dodatkowo podkreśla, iż chorzy z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> stanowią populację, która może odnieść największe korzyści z odpowiedniego leczenia, wpływającego na obniżenie masy ciała. Z kolei wyniki badań włączonych do analizy klinicznej jednoznacznie wskazują na utratę masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na lepszą kontrolę glikemii i poprawę jakości życia chorych, ale również częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i związanych z nimi hospitalizacji oraz przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, który obserwowany jest szczególnie często podczas leczenia insuliną, może przyczyniać się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, w tym chorym z otyłością. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2 oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, komparatory dla dapagliflozyny w warunkach polskich mogą stanowić

- 1) insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójkowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (porównanie pośrednie);
- 2) insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (porównanie bezpośrednie).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosowanie dapagliflozyny w trójkowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii, obniżenia masy ciała, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji oraz poprawę jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie BMI i częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Co więcej, należy podkreślić wygodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy). Co więcej, wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oraz pozostałych korzyści wymienionych powyżej jest niewielki (koszt ten jest zdecydowanie niższy od przyjętego przez AOTM progu opłacalności), a w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich mógłby ulec dodatkowemu obniżeniu.

## **Słowa kluczowe**

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

## Spis treści

Streszczenie.....	5
Słowa kluczowe.....	7
Spis treści .....	8
Skróty i akronimy .....	10
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Populacja (P) .....</b>	<b>13</b>
2.1 Definicja populacji docelowej.....	13
2.2 Definicja jednostki chorobowej.....	14
2.3 Klasyfikacja.....	14
2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka .....	15
2.5 Objawy.....	16
2.6 Epidemiologia.....	18
2.7 Liczebność populacji docelowej.....	21
2.7.1 Chorzy po nieskuteczności MET + SU .....	24
2.7.2 Chorzy po nieskuteczności INS ± OADs.....	24
2.7.3 Podsumowanie.....	25
2.8 Historia naturalna.....	28
2.9 Rokowanie .....	30
2.10 Rozpoznanie i diagnostyka .....	31
2.11 Leczenie.....	32
2.12 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2 .....	33
2.12.1 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2014 r.).....	33
2.12.2 Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (2012 r.).....	37
2.12.3 Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (2014/2012 r.) .....	40
2.12.4 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (2014 r.).....	43
2.12.5 Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (2013 r.).....	47
2.12.6 Podsumowanie wytycznych klinicznych .....	50
2.13 Rekomendacje refundacyjne - dapagliflozyna.....	50



<b>3</b>	<b>Oceniana interwencja (I) – dapagliflozyna</b>	<b>54</b>
3.1	Mechanizm działania	54
3.2	Zarejestrowane wskazania	55
3.3	Dawkowanie i sposób podania	55
3.4	Przedawkowanie	56
3.5	Przeciwwskazania	57
3.6	Działania niepożądane	57
<b>4</b>	<b>Interwencje alternatywne – komparatory (C)</b>	<b>62</b>
4.1	Aktualny status finansowania	62
4.2	Stanowiska AOTM w cukrzycy	63
4.3	Wybór komparatorów	77
4.4	Insulina	80
4.4.1	Mechanizm działania	83
4.4.2	Zarejestrowane wskazania	83
4.4.3	Dawkowanie i sposób podania	84
4.4.4	Przedawkowanie	85
4.4.5	Przeciwwskazania	86
4.4.6	Działania niepożądane	86
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	<b>90</b>
<b>6</b>	<b>Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b>	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO</b>	<b>95</b>
	<b>Spis tabel</b>	<b>99</b>
	<b>Spis rycin</b>	<b>101</b>
	<b>Piśmiennictwo</b>	<b>102</b>

## Skróty i akronimy

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	w skażnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CADTH	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i> )
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i> )
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FPG	glukoza na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
MET	metformina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i> )
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i> )

PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PPAR- $\gamma$	aktywowany przez proliferatory peroksysomów receptor gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i> )
PPG	glukoza po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i> )
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
■	■
SGLT-2	kotransporter glukozowo-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SU	pochodne sulfonilomocznika
TZD	tiazolidynodion
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forziga®, AstraZeneca AB) w leczeniu cukrzycy typu 2.

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

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).<sup>1</sup>

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

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

## 2 Populacja (P)

### 2.1 Definicja populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2:

- 1) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- 2) po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Wyniki badań wskazują, że u chorych otyłych występuje zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz zwiększona częstość powikłań sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek powodu.<sup>2,3,4</sup> W badaniu Glonger 2013,<sup>5</sup> obejmującym 83 021 chorych z cukrzycą typu 2, wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych. Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji oraz dodatkowo podkreśla, iż chorzy z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> stanowią populację, która może odnieść największe korzyści z odpowiedniego leczenia, wpływającego na obniżenie masy ciała. Z kolei wyniki badań włączonych do analizy klinicznej jednoznacznie wskazują na utratę masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na lepszą kontrolę glikemii i poprawę jakości życia chorych,<sup>6</sup> ale również częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i związanych z nimi hospitalizacji oraz przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, który obserwowany jest szczególnie często podczas leczenia insuliną, może przyczyniać się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>7</sup> Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, w tym chorym z otyłością. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

## 2.2 Definicja jednostki chorobowej

**Cukrzyca** (ang. *diabetes mellitus*) to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization, WHO*).<sup>8,9,10</sup>

**Cukrzyca typu 2** (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM*; dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM*) jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia.<sup>9</sup>

## 2.3 Klasyfikacja

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

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.<sup>10</sup>

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.<sup>11</sup>

Zgodnie z klasyfikacją WHO i ADA wyróżniono następujące typy cukrzycy:

- 1) **cukrzyca typu 1** (spowodowana całkowitym zniszczeniem komórek  $\beta$  trzustki, co zwykle prowadzi do bezwzględnej niedoboru insuliny):
  - wywołana procesem immunologicznym;
  - idiopatyczna;
- 2) **cukrzyca typu 2** (główną przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz postępujące upośledzenie wydzielania insuliny, rozwijające się w warunkach insulinooporności);
- 3) **inne typy cukrzycy**:
  - defekt genetyczny upośledzający działanie komórek  $\beta$ ;
  - defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny;
  - choroby trzustki;
  - choroby układu dokrewnego;
  - wywołane lekami;
  - choroby infekcyjne;

- rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
- inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;

4) cukrzyca ciążowa.<sup>10,12,13</sup>

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 wyróżniono następujące typy cukrzycy:

- E10 - Cukrzyca insulinozależna,
- E11 - Cukrzyca insulinoniezależna,
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 - Cukrzyca nieokreślona.

## 2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka

Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczą zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny. W wątrobie insulinooporność przejawia się jako nadprodukcja glukozy w fazie bazalnej pomimo hiperinsulinemii na czczo oraz zaburzenie supresji wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na insulinę po posiłku. W tkance mięśniowej insulinooporność objawia się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany i powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej. Chociaż insulinooporność jest uwarunkowana genetycznie, epidemiczny wzrost przypadków cukrzycy obserwowany w krajach, w których dochodzi do niekorzystnych zmian stylu życia, wiąże się z narastaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej. Zarówno otyłość, jak i zmniejszona aktywność fizyczna są stanami odpowiadającymi za insulinooporność, które – jeśli nałożą się na uwarunkowaną genetycznie oporność na działanie insuliny – powodują znaczne obciążenie komórek beta trzustki, zmuszonych zwiększać produkcję insuliny tak, aby przezwyciężyć oporność na działanie tego hormonu. Dopóki komórki beta zwiększają produkcję insuliny na tyle, aby przezwyciężyć insulinooporność, tolerancja glukozy jest prawidłowa. Jednak wraz z upływem czasu wydolność komórek beta zmniejsza się i następuje wzrost wartości początkowo glikemii poposiłkowej, a następnie glikemii na czczo, co prowadzi do rozwoju jawnej cukrzycy. Hiperglikemia i złe wyrównanie metaboliczne mogą dalej obniżać wrażliwość na działanie insuliny, ale głównie to niewydolność komórek beta odpowiada za tempo rozwoju choroby.<sup>14</sup>

Wśród głównych czynników wzrostu zachorowalności na cukrzycę typu 2 wymienia się:

- starzenie się społeczeństwa (wiek > 45 lat),
- nadwagę (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>),
- otyłość brzuszna (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>),
- brak aktywności fizycznej,
- dietę wysokokaloryczną,

- pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy),
- obciążający wywiad rodzinny,
- palenie papierosów,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- urodzenie dziecka o masie > 4 kg,
- cukrzycę ciężarnych w wywiadzie,
- nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mm Hg),
- dyslipidemię (niskie stężenie HDL < 40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów > 250 mg/dl),
- nieprawidłową glikemię na czczo (100–125 mg/dl, 5,6–6,9 mmol/l),
- upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140–199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8–11,0 mmol/l),
- stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne,  $\beta$ -adrenolityki).<sup>15</sup>

## 2.5 Objawy

Cukrzyca charakteryzuje się wieloma objawami, towarzyszącymi hiperglikemii oraz późnym powikłaniami. Ich nasilenie i dokuczliwość zależą od stopnia zaawansowania procesu chorobowego. Klasyczne objawy kliniczne to:

- wzmożone pragnienie (polidypsja),
- wielomocz (poliuria),
- oddawanie moczu w nocy,
- utrata masy ciała (chudnięcie),
- zmęczenie/osłabienie i senność,
- zwiększona potliwość,
- zwiększony apetyt,
- zaburzenia widzenia i koncentracji,
- upośledzenie gojenia się ran,
- świąd skóry,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne,
- kurcze mięśni.<sup>15</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.



**Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.<sup>16</sup>**

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

Znaczna hiperglikemia prowadzi do stanów przedśpiączkowych i kwasicy metabolicznej. Czasami do kwasicy mleczanowej może także dochodzić u chorych leczonych metforminą po spożyciu alkoholu lub przy jej zastosowaniu mimo istniejących przeciwwskazań, tj. niewydolności nerek, czy uszkodzenia wątroby.<sup>15</sup>

Cukrzyca typu 2 w początkowym okresie ma przebieg pozornie bezobjawowy (ponad 50% przypadków) lub łagodny. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach stopniowo narastającej hiperglikemii. Objawami klinicznymi późnych powikłań cukrzycy są zaburzenia widzenia w przebiegu zaawansowanej retinopatii, niema

choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, zawał, miażdżyca, udar, niewydolność nerek, polineuropatia i wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a w końcu zespół stopy cukrzycowej. Ten ostatni występuje dość często, bo u 6-10% chorych na cukrzycę i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce.<sup>15</sup>

## 2.6 Epidemiologia

Cukrzyca to pierwsza niezakaźna choroba uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Najnowsze dane Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej pokazują, że już 382 mln osób na świecie choruje na cukrzycę (8,3% populacji dorosłych). Szacuje się, że w 2035 roku liczba chorych sięgnie 592 milionów (10,1% populacji dorosłych).<sup>17</sup>

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) wynika, że obecnie na świecie na cukrzycę choruje ponad 194 mln ludzi, a według szacunków WHO w 2025 roku liczba chorych może przekroczyć 300 mln.<sup>15</sup>

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.<sup>18</sup>

Występowanie cukrzycy typu 2 w wybranych krajach świata przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 2. Występowanie cukrzycy typu 2 w różnych krajach świata (szacunkowe liczby bezwzględne, mln).<sup>19</sup>**

Kraj	Liczba chorych, mln
Indie	20,8
Chiny	17,1
Stany Zjednoczone	14,3
Rosja	9,2
Japonia	6,5
Brazylia	5,3
Indonezja	4,9
Pakistan	4,7
Meksyk	4,2
Ukraina	3,7
Polska	2,0

W Polsce cukrzyca typu 2 dotyczy 12-15% chorych po 40. roku życia, zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ogólną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na ok. 2 mln.<sup>15</sup> Według innych danych, obecnie na cukrzycę w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie poddaje się stosownemu leczeniu.<sup>20</sup> Ponad 3 000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.<sup>20</sup>

Wskaźnik częstości występowania cukrzycy typu 2 standaryzowany do całej populacji Polski wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową.<sup>21</sup>

Badania prowadzone w latach 1998-2001 w trzech ośrodkach: krakowskim, lubelskim i łódzkim, oceniające częstość cukrzycy w wieku powyżej 35 roku życia, wykazały kolejno 10,77%, 15,6% i 15,7%. W porównaniu z wynikami badań ośrodka wrocławskiego z 1986 roku (3,71%) nastąpił ponad 3-krotny wzrost częstości cukrzycy typu 2.<sup>21</sup>

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) liczbę chorych  $\geq 15$  r. ż. z cukrzycą w 2009 roku oszacowano na 1 696,8 tys., co stanowi 5,3% populacji osób  $\geq 15$  r. ż. Leki na cukrzycę zostały przepisane przez lekarzy 1 482,2 tys. chorym  $\geq 15$  r. ż.<sup>22</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono szacowaną liczebność populacji Polski w kolejnych latach oraz liczebność populacji  $\geq 15$  r. ż. na podstawie prognoz Głównego Urzędu Statystycznego,<sup>23</sup> a także oszacowane liczebności chorych z cukrzycą, przy założeniu stałej chorobowości na poziomie 5,3% (oszacowanej dla roku 2009).<sup>22</sup>

**Tab. 3. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS.<sup>22,23</sup>**

Rok	Liczebność populacji Polski	Liczebność populacji Polski $\geq 18$ r. ż.	Liczebność populacji Polski $\geq 18$ r. ż. z cukrzycą
2009	38 100 651	30 895 027	1 637 436
2010	38 091 951	30 984 462	1 642 176
2011	38 081 740	31 048 718	1 645 582
2012	38 069 101	31 091 311	1 647 839
2013	38 056 018	31 109 243	1 648 790
2014	38 037 113	31 112 564	1 648 966
2015	38 016 059	31 098 072	1 648 198
2016	37 988 193	31 066 758	1 646 538

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej

w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej (badanie Witek 2012). W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Na podstawie rejestru wykazano, że cukrzyca typu 2 występowała u 80,9% chorych z cukrzycą.<sup>24</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono liczebności chorych z cukrzycą typu 2 w kolejnych latach w Polsce, po uwzględnieniu częstości występowania cukrzycy typu 2 z badania Witek 2012<sup>24</sup> oraz oszacowanych wcześniej liczebności chorych z cukrzycą.

**Tab. 4. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach.**<sup>22,23,24</sup>

Rok	Liczebność populacji Polski $\geq 18$ r. $\dot{z}$ . z cukrzycą typu 2
2009	1 324 686
2010	1 328 521
2011	1 331 276
2012	1 333 102
2013	1 333 871
2014	1 334 013
2015	1 333 392
2016	1 332 049

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) 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).<sup>25</sup>

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. W poniższej tabeli przedstawiono populację chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie danych NFZ.<sup>11,25</sup>

Tab. 5. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.<sup>11,25</sup>

	2011	2012
Cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580

## 2.7 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2:

- 1) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- 2) po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 w 2011 r. wynosiła ok. 2,3 mln chorych, a w 2012 r. – ok. 2,2 mln chorych (patrz Tab. 5 powyżej).<sup>11,25</sup> Zaobserwowany w 2012 r. spadek liczby chorych o 50 405 w porównaniu do 2011 r. (tj. o ok. 2,3%) może mieć związek z wprowadzeniem ustawy refundacyjnej.

Zgodnie z badaniem NATPOL 2011<sup>26</sup> roczny przyrost chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 2,5%, w związku z czym w analizie pominięto odbiegające od ogólnie obserwowanego trendu dane z 2012 roku. Przyjęto, że w latach 2011-2012 liczba chorych z cukrzycą typu 2 wynosiła 2 271 985, po czym będzie wzrastała liniowo o 2,5% w kolejnych latach analizy – patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Przewidywana populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) w kolejnych latach analizy.

Cukrzyca typu 2	2013	2014	2015	2016
liczba chorych	2 328 785	2 387 004	2 446 679	2 507 846

Założono, że wszyscy chorzy z cukrzycą typu 2 są w wieku powyżej 18 lat.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) preparat Forxiga® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl]  $< 60 \text{ ml/min}$  lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR]  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).<sup>7</sup>

W wyniku przeglądu literatury nie zidentyfikowano badań dotyczących odsetka chorych z CrCl  $< 60 \text{ ml/min}$  lub eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce, w związku z czym poszukiwano badań, w których raportowano częstość

występowania nefropatii. Ostatecznie zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne, w których raportowano częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce – patrz Tab. 7.

Przyjęte założenie jest konserwatywne i może być związane z przeszacowaniem populacji docelowej (definicja nefropatii jest szersza i obejmuje również chorych z wczesną niewydolnością nerek bez obniżonego eGFR).

**Tab. 7. Częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce.**

Parametr	Sieradzki 2006 <sup>27</sup>	Bała 2011 <sup>28</sup> (ARETAEUS)	Witek 2012 <sup>24</sup>	Andel 2008 <sup>29</sup> (DEPAC)
liczba pacjentów, N	1 367	1 714	6 119	8 231
wiek, lata, średnia	61,6	60,0	63,8	62,2
czas trwania T2DM, lata, średnia	-	<0,9	9,7	10,2
typ opieki	podstawowa (POZ) specjalistyczna	podstawowa (POZ) specjalistyczna	specjalistyczna	specjalistyczna
nefropatia, %	6,0	7,4	10,3	25,3

W badaniu Sieradzki 2006<sup>27</sup> oraz ARETAEUS<sup>28</sup> analizowano pacjentów znajdujących się pod opieką POZ lub specjalistyczną, natomiast w badaniach Witek 2012<sup>24</sup> i DEPAC<sup>29</sup> – wyłącznie pod opieką specjalistyczną. Założono, że pacjenci znajdujący się pod opieką POZ lub specjalistyczną to chorzy ze stosunkowo wczesną cukrzycą typu 2 leczeni za pomocą doustnych leków przeciw cukrzycowych (zwłaszcza, że w badaniu ARETAEUS średni czas trwania T2DM nie przekraczał 1 roku), natomiast pacjenci znajdujący się wyłącznie pod opieką specjalistyczną – chorzy z zaawansowaną cukrzycą typu 2 leczeni insuliną. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu cukrzycy u średnio co czwartego pacjenta z zaawansowaną cukrzycą typu 2 występuje nefropatia, w związku z czym z analizy wykluczono dane pochodzące z badania Witek 2012.<sup>24</sup>

W związku z powyższym przyjęto, że nefropatia u chorych z wczesną cukrzycą leczonych za pomocą doustnych leków przeciw cukrzycowych występuje u średnio 6,8% (średnia ważona z badania Sieradzki 2006<sup>27</sup> i ARETAEUS<sup>28</sup>), natomiast u pacjentów z zaawansowaną cukrzycą typu 2 leczonych insuliną – u 25,3% pacjentów (badanie DEPAC<sup>29</sup>). Tym samym, pacjenci kwalifikujący się do leczenia dapagliflozyną (tj. bez nefropatii) stanowią 93,2% chorych z wczesną cukrzycą przyjmujących doustne leki przeciw cukrzycowe i 74,7% chorych z zaawansowaną cukrzycą leczonych insuliną.

**Tab. 8. Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce bez nefropatii.**

Cukrzyca typu 2	Udział
wczesna – pacjenci leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi	93,2%
zaawansowana – pacjenci leczeni insuliną	74,7%

Zgodnie z badaniem Witek 2012<sup>24</sup> metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika w Polsce leczonych jest średnio 20,3% pacjentów z cukrzycą typu 2, natomiast insuliną bazową (NPH lub analogi długodziałające) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – 18,7% pacjentów.

**Tab. 9. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce (Witek 2012).**

Terapia	Udział
metformina + pochodna sulfonilomocznika	20,3%
insulina NPH/analogi długodziałające ± OADs	18,7%

Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii (HbA1c  $\geq$  8%) oraz otyłością (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) oszacowano przy użyciu różnych zestawów danych:

- na podstawie wyników badania Witek 2012<sup>24</sup> (*The Polish Diabetes Registry for Adults*) uwzględniającego najnowszą charakterystykę chorych z cukrzycą w Polsce z założeniem rozkładu log-normalnego oraz normalnego przy parametrach odpowiednio dla HbA1c: średnia=7,25, odchylenie standardowe=1,42 oraz BMI: średnia=31,28, odchylenie standardowe=5,27;
- badań obserwacyjnych Sieradzki 2008<sup>30</sup> i Abramczyk 2013.<sup>31</sup>

**Tab. 10. Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii (HbA1c  $\geq$  8%) oraz otyłością (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>).**

HbA1c $\geq$ 8%	Źródło	BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Źródło
27,3%	Witek 2012 – rozkład log-normalny	56,6%	Witek 2012 – rozkład log-normalny
29,9%	Witek 2012 – rozkład normalny	59,6%	Witek 2012 – rozkład normalny
34,6%	Sieradzki 2008 – rozkład log-normalny	49,6%	Abramczyk 2013

Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii (HbA1c  $\geq$  8%) mieści się w zakresie 27,3-34,6%, natomiast odsetek pacjentów z otyłością (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) – 49,6-59,6%, w związku z czym przyjęto następujące wartości w analizie

podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym – patrz tabela poniżej.

**Tab. 11. Odsetki pacjentów z HbA1c  $\geq$  8% oraz BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> przyjęte w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym.**

Scenariusz	HbA1c $\geq$ 8%	Źródło	BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Źródło
BC	29,9%	Witek 2012 - rozkład normalny	56,6%	Witek 2012 - rozkład log-normalny
MIN	27,3%	Witek 2012 - rozkład log-normalny	49,6%	Abramczyk 2013
MAX	34,6%	Sieradzki 2008 - rozkład log-normalny	59,6%	Witek 2012 - rozkład normalny

### 2.7.1 Chorzy po nieskuteczności MET + SU

Odsetek pacjentów leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika w Polsce przyjęto na podstawie badania Witek 2012<sup>24</sup> (patrz Tab. 9).

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika wynosi 78,3 tys. i 80,3 tys. chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

**Tab. 12. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.**

Parametr	2015	2016
liczba chorych z cukrzycą typu 2	2 446 679	2 507 846
% dorosłych chorych z cukrzycą typu 2	100%	100%
% chorych bez nefropatii	93,2%	93,2%
% chorych leczonych MET+SU	20,3%	20,3%
% chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c $\geq$ 8%)	29,9%	29,9%
% chorych otyłych (BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	56,6%	56,6%
roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku	<b>78 339</b>	<b>80 297</b>

### 2.7.2 Chorzy po nieskuteczności INS $\pm$ OADs

Odsetek pacjentów leczonych insuliną bazową w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w Polsce przyjęto na podstawie badania Witek 2012<sup>24</sup> (patrz Tab. 9).



Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi wynosi 57,8 i 59,3 tys. chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

**Tab. 13. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.**

Parametr	2015	2016
liczba chorych z cukrzycą typu 2	2 446 679	2 507 846
% dorosłych chorych z cukrzycą typu 2	100%	100%
% chorych bez nefropatii	74,7%	74,7%
% chorych leczonych INS±OADs	18,7%	18,7%
% chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c ≥ 8%)	29,9%	29,9%
% chorych otyłych (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	56,6%	56,6%
<b>roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku</b>	<b>57 840</b>	<b>59 286</b>

### 2.7.3 Podsumowanie

**Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi 136,2 i 139,6 tys. chorych odpowiednio w I i II roku analizy.**

**Tab. 14. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.**

Nieskuteczność	2015	2016
metformina + pochodna sulfonilomocznika	78 339	80 297
insulina ± inne leki przeciwcukrzycowe	57 840	59 286
<b>SUMA</b>	<b>136 179</b>	<b>139 583</b>

Wskazane powyżej wartości to maksymalna potencjalna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku. [redacted] przyjęto, że istotny element ograniczający liczebność docelowej populacji chorych obok parametrów klinicznych stanowią czynniki ekonomiczne.

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji oszacowano z uwzględnieniem [redacted]

[REDACTED]

### **2.7.3.1 Terapia skojarzona DAPA + MET + SU**

Na podstawie przedstawionych powyżej założeń, roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji, wynosi [REDACTED] chorych odpowiednio w I i II roku analizy.



**Tab. 17. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji – podsumowanie.**

Parametr	2015	2016
dapagliflozyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika	██████	██████
dapagliflozyna + insulina ± inne leki przeciw cukrzycowe	██████	██████
<b>SUMA</b>	██████	██████

## 2.8 Historia naturalna

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek  $\beta$ . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki  $\beta$ . Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek  $\beta$ . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek  $\beta$  jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może się długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek  $\beta$  zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinooporność, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek  $\beta$  jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciw cukrzycowym i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.<sup>10</sup>

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy:

- ostre – zagrażające życiu zaburzenia metaboliczne wynikające zwykle z opóźnień, błędów lub szczególnych utrudnień w leczeniu; duże znaczenie w ich powstaniu mają np. ostre infekcje, urazy, stosowanie leków diabetogennych, są to więc stany i choroby wymagające nowych adaptacji metabolicznych,
- przewlekłe – powstające w wyniku długotrwałego, patogenicznego działania hiperglikemii na układ naczyniowy, nerwowy, a także – w mniejszym stopniu – na inne narządy i układy.<sup>32</sup>

### Ostre powikłania cukrzycy

Uogólnione zaburzenia metaboliczne wynikają z dużego bezwzględnego lub względnego niedoboru insuliny. Powodują one ciężkie, obarczone dużą śmiertelnością zespoły kliniczne przebiegające z częściową lub całkowitą utratą przytomności. Do zespołów tych należą:

- cukrzycowa kwasica i śpiączka ketonowa,
- nieketonowy cukrzycowy zespół hipermolalny,
- kwasica i śpiączka mleczanowa.<sup>32</sup>

Współczesne leczenie cukrzycy, edukacja pacjentów, dostępność do insuliny sprawiły, że ostre powikłania cukrzycy występują coraz rzadziej i w zasadzie nie stanowią podstawowego problemu klinicznego. Natomiast leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy jest w dalszym ciągu przedmiotem bardzo intensywnych badań. W następstwie przewlekłych powikłań u chorych z cukrzycą typu 1 następuje skrócenie życia średnio o 16-20 lat, a u chorych z cukrzycą typu 2 o 4-6 lat. Przewlekłe powikłania cukrzycy są następstwem zaburzeń metabolicznych typowych dla cukrzycy, ale także są wyrazem wpływu innych czynników, nie zawsze związanych z cukrzycą.<sup>33</sup>

Do **przewlekłych powikłań** cukrzycy należą:

- mikroangiopatia cukrzycowa (retinopatia i nefropatia),
- neuropatia cukrzycowa,
- makroangiopatia cukrzycowa (zmiany dotyczą naczyń wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych).<sup>33</sup>

### **Retinopatia cukrzycowa**

Retinopatia występuje u 28-37% chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2. Stwierdzona jest u 90% chorych z cukrzycą typu 1, trwającą ponad 20 lat i u ponad 60% chorych z cukrzycą typu 2 o podobnym czasie trwania choroby. Retinopatia stanowi główną przyczynę utraty wzroku u osób powyżej 65. roku życia.<sup>33</sup>

### **Nefropatia cukrzycowa**

Wśród chorych na cukrzycę typu 2 częstość tego powikłania występuje u ok. 20%. Uważa się, że nefropatia cukrzycowa jest przyczyną ok. 30% wszystkich przypadków schyłkowej niewydolności nerek.<sup>33</sup>

### **Neuropatia cukrzycowa**

W okresie rozpoznania cukrzycy objawy neuropatii występują u 8% chorych, a w ciągu następnych 25 lat stwierdzana jest u ok. 50% pacjentów. Już u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą występują zaburzenia szybkości przewodzenia, zarówno we włóknach nerwowych czuciowych, jak i ruchowych. Cechą charakterystyczną jest odcinkowa deminalizacja włókien nerwowych.<sup>33</sup>

### **Makroangiopatia cukrzycowa**

Makroangiopatia cukrzycowa obejmuje chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyniową mózgu i chorobę naczyniową nóg. W przeciwieństwie do mikroangiopatii cukrzycowej, której można potencjalnie zapobiegać, makroangiopatia wywiera niekorzystny wpływ na stan zdrowia i czas przeżycia chorych na cukrzycę głównie typu 2. W przeciwieństwie do mikroangiopatii, gdzie niekorzystny wpływ hiperglikemii został jednoznacznie udowodniony, na rozwój makroangiopatii ma niewątpliwie wpływ

hiperglikemia oraz inne czynniki, nie zawsze związane z cukrzycą. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 ok. 1/3, a u chorych na cukrzycę typu 2 ok. 3/4 zgonów spowodowane jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Miażdżycza tętnic u pacjentów chorych na cukrzycę wykazuje tendencję do częstszego i bardziej rozlanego występowania w obrębie tętnic obwodowych, szczególnie tętnic wieńcowych i w tętnicach kończyn dolnych. Ryzyko wystąpienia pierwszego zawału u chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 20% i jest takie samo, jak ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych bez cukrzycy; ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych na cukrzycę wzrasta do 45%.<sup>33,34</sup>

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA<sub>1c</sub>, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.<sup>35</sup>

## 2.9 Rokowanie

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności sposób zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu.<sup>20</sup> Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.<sup>36</sup>

Zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz powikłania sercowo-naczyniowe szczególnie często obserwowane są w przypadku chorych otyłych.<sup>2,34</sup> Wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2, szczególnie często obserwowany podczas leczenia insuliną, może być czynnikiem obniżającym rokowania, stąd utrata masy ciała u chorych otyłych, uzyskiwana m.in. za pomocą terapii nowymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym dapagliflozyną, obok kontroli glikemii powinna stanowić jeden z głównych celów terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2.

Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniano dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie

hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.<sup>10</sup>

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.<sup>37</sup>

Wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy to stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej. W Polsce wskaźnik ten kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy.<sup>21</sup>

## 2.10 Rozpoznanie i diagnostyka

Podstawowym objawem cukrzycy jest podwyższenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia) wynikającym z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.<sup>38</sup>

W grupach ryzyka konieczne jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, ponieważ u ponad połowy chorych nie występują objawy hiperglikemii. Badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby powyżej 45. roku życia. Ponadto, niezależnie od wieku, badanie to należy wykonać co roku u osób z następujących grup ryzyka:

- z nadwagą lub otyłością [BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni)];
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- mało aktywnych fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową;
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ( $\geq$  140/90 mm Hg);
- z hiperlipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)];
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników;
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego.<sup>38</sup>

Podjezwając u chorego cukrzycę, należy wykonać następujące badania w osoczu krwi żyłnej:

- oznaczenie stężenia glukozy przygodnej w przypadku występowania objawów hiperglikemii – jeśli wynosi  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l), wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy; jeśli  $< 200$  mg/dl, należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu/surowicy krwi żyłnej;
- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej  $< 200$  mg/dl należy 2-krotnie w kolejnych dniach oznaczyć glikemię na czczo; jeśli wyniesie  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) – rozpoznaje się cukrzycę;
- doustny test tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) – jeśli jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), a także gdy istnieje uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy; cukrzycę rozpoznaje się w przypadku glikemii w 120. minucie testu wg WHO  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l).<sup>3B</sup>

Obecnie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) do diagnostyki cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną HbA<sub>1c</sub> w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji.<sup>3B</sup>

## 2.11 Leczenie

W leczeniu cukrzycy typu 2 należy uwzględnić: edukację, dietę, wysiłek fizyczny i farmakoterapię. Postępowanie terapeutyczne powinno być zawsze dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego i uwzględniać: wiek, choroby współistniejące, styl życia, status materialny chorego, a także umiejętność samokontroli oraz motywację do walki z chorobą.<sup>39</sup>

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

- leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonilomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
  - pochodne biguanidu (metformina);
  - leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę (inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy);
  - agoniści receptora GLP-1;
  - inhibitory DPP-4 (gliptyny);
  - agoniści PRAR (pochodne tiazolidynodionu);
  - inhibitory SGLT-2, w tym **dapagliflozyna**.<sup>10,3B</sup>

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



Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków. Podejmując decyzję o zmianie leczenia, należy uwzględniać cechy danego pacjenta oraz jego preferencje, i wybierając kolejny lek doustny, brać pod uwagę nie tylko jego skuteczność (wpływ na HbA<sub>1c</sub>), ale też ryzyko hipoglikemii u danego chorego, wpływ na masę ciała, możliwe działania uboczne oraz koszt. Pomocne może być określenie aktualnie dominującego mechanizmu patogenetycznego – insulinooporności albo upośledzenia wydzielania insuliny. Na przewagę insulinooporności wskazują: otyłość (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), otyłość brzuszna, zwiększone stężenie insuliny na czczo lub zwiększony wskaźnik insulinooporności [HOMA IR] > 5 pkt.<sup>10</sup>

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2014) dapagliflozyna umiejscowiona jest w pierwszym z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy; inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń) lub w drugim etapie leczenia w ramach terapii doustnej skojarzonej (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią. Możliwe jest również zastosowanie dapagliflozyny w przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego.<sup>38</sup>

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące leczenia cukrzycy typu 2, a także zalecenia i wytyczne innych towarzystw diabetologicznych.

Należy podkreślić, że wprowadzenie finansowania dapagliflozyny będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z cukrzycą typu 2, zwłaszcza chorych otyłych z insulinoopornością, którzy obecnie nie mają dostępu do nowoczesnej, skutecznej i bezpiecznej doustnej opcji terapeutycznej, która jest istotnym elementem rekomendowanej m.in. przez PTD ścieżki leczenia cukrzycy. Refundacja dapagliflozyny umożliwi również wdrożenie zasadniczej cechy nowoczesnego leczenia - indywidualizację oraz intensyfikację leczenia, w zależności od cech pacjenta i stawianych celów terapeutycznych (m.in. kontrola glikemii, utrata masy ciała, obniżenie ciśnienia krwi).

## **2.12 Wytyczne kliniczne w cukrzycy typu 2**

### **2.12.1 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2014 r.)**

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2014 r.<sup>38</sup> obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma

kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).

Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA<sub>1c</sub>, należy przejść do kolejnego etapu.

### **Etap I – monoterapia:**

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta – z pochodną sulfonylomocznika;
- w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonylomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii), lub **inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2)**, lub agonisty PPAR- $\gamma$  (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR- $\gamma$  nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.

### **Etap II – terapia doustna skojarzona:**

- opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub **inhibitora SGLT-2**, lub agonisty PPAR- $\gamma$ ;
- 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  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, **inhibitory SGLT-2**, agonista PPAR- $\gamma$ .

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

### **Etap III:**

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej – insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

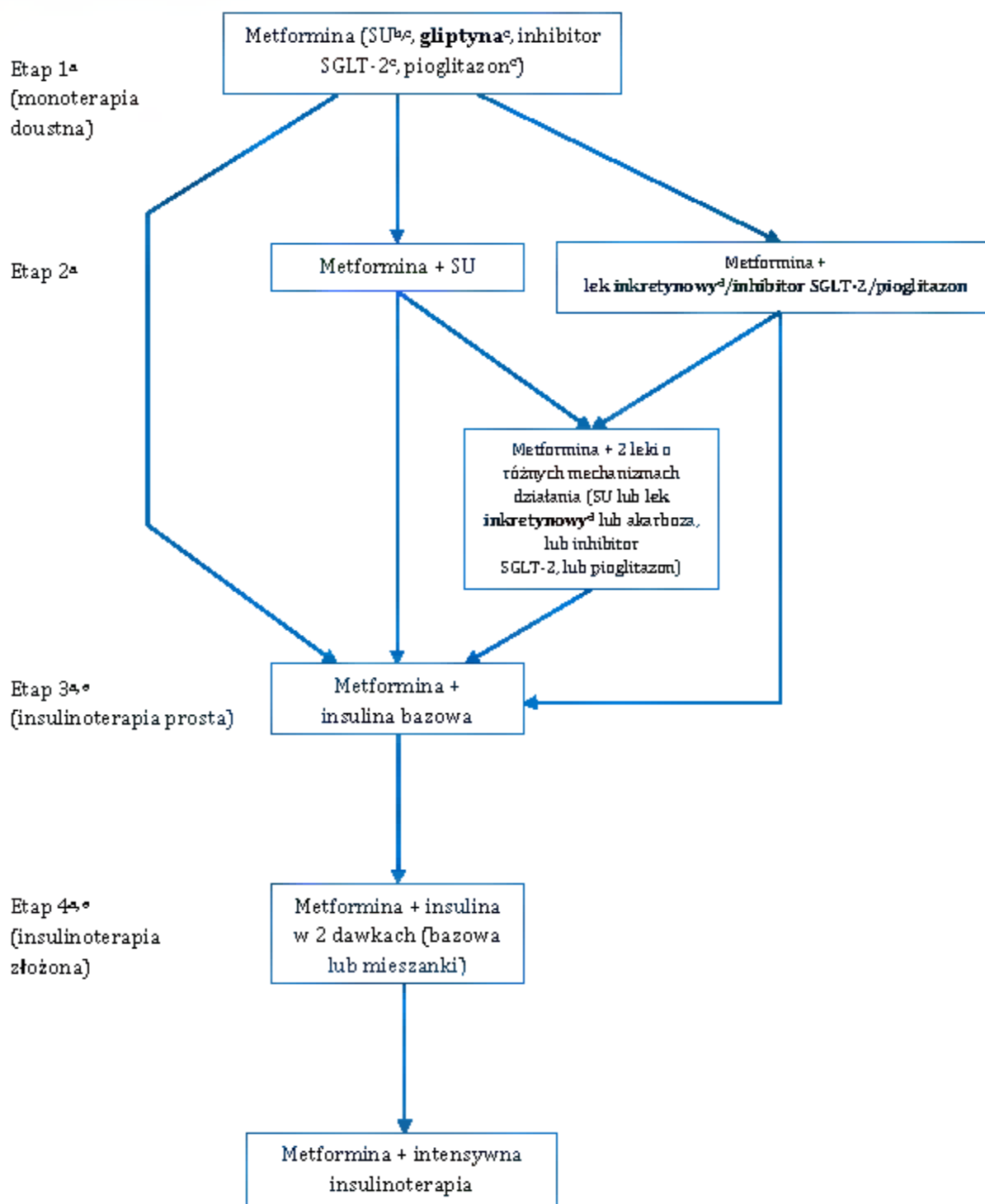
**Etap IV:**

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

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

Na poniższym schemacie przedstawiono praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 według zaleceń PTD z 2014 roku.

Ryc. 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 zgodnie z zaleceniami PTD 2014.<sup>38</sup>



a) na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia; b) rzadko, ewentualnie u osób szczupłych; c) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy; d) agonista GLP-1 lub gliptyna; e) istnieje możliwość skojarzenia z insuliną także innych – oprócz metforminy – leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją; SU – pochodna sulfonilomocznika.

### **2.12.2 Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (2012 r.)**

Według wytycznych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2012 r.<sup>40</sup> należy rozpocząć przyjmowanie doustnych leków obniżających stężenie glukozy w przypadku, gdy modyfikacja stylu życia bez dodatkowego leczenia nie skutkowałą utrzymaniem kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie.

#### **I linia leczenia:**

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

#### **II linia leczenia:**

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

#### **III linia leczenia:**

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

#### **IV linia leczenia:**

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

### **Insulinoterapia:**

Nie należy nadmiernie opóźniać rozpoczęcia leczenia insuliną. Po rozpoczęciu insulinoterapii utrzymać modyfikację stylu życia, wspierać pracę i czynności wykonywane codzienne u chorych.

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

Rozpocząć insulinoterapię przy zastosowaniu:

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

Celem leczenia jest uzyskanie stężenia glukozy przed posiłkiem  $< 6,5$  mmol/l ( $< 115$  mg/dl).

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

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

W wytycznych IDF 2012 nie przedstawiono zaleceń dotyczących stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT-2.

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 według zaleceń IDF z 2012 roku.

Ryc. 2. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 zgodnie z zaleceniami IDF 2012.<sup>41</sup>



### 2.12.3 Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (2014/2012 r.)

Najnowsze wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *American Diabetes Association*, ADA) opublikowane w 2014 r.<sup>42</sup> odwołują się do zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *European Association for the Study of Diabetes*, EASD) z 2012 r.<sup>43</sup>

Zgodnie z wytycznymi ADA 2014 oraz ADA/EASD 2012 od początku leczenia stały element terapii chorych z cukrzycą typu 2 stanowi modyfikacja stylu życia (zdrowe odżywianie, kontrola wagi i wzrost aktywności fizycznej).

#### **Etap I** (monoterapia, etap początkowy):

leczenie metforminą od momentu diagnozy (lub wkrótce po diagnozie), chyba że istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, należy przejść do etapu II.

#### **Etap II** (terapia dwulekowa, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA<sub>1c</sub>, np. $\geq 9\%$ ):

należy rozważyć 1 z 5 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: pochodną sulfonilomocznika, TZD, inhibitor DPP-4, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego).

#### **Etap III** (terapia trójlekowa):

Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, należy przejść do etapu III, tj. terapii trójlekowej (kolejność na rycinie nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego).

#### **Etap IV**:

Jeżeli po 3-6 miesiącach leczenia złożonego zawierającego insulinę bazalną (np. insulina NPH, glargine, detemir, w skojarzeniu z lekami nieinsulinowymi) nie osiągnięto docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub>, należy przejść do bardziej złożonego leczenia przy zastosowaniu insuliny, zazwyczaj w skojarzeniu z 1 lub 2 lekami nieinsulinowymi.

Wymienione w wytycznych leki są powszechnie używane w USA i/lub Europie. Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny (meglitinidy, inaczej glinidy) stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika (tj. u chorych spożywających posiłki nieregularnie lub z późną poposiłkową hipoglikemią w trakcie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika). Inne niewymienione opcje terapeutyczne (inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, kolesewelam, agoniści dopaminy, pramlintyd) mogą być stosowane u wybranych chorych, ale charakteryzują się niską skutecznością i/lub ograniczającymi stosowanie działaniami niepożądanymi.



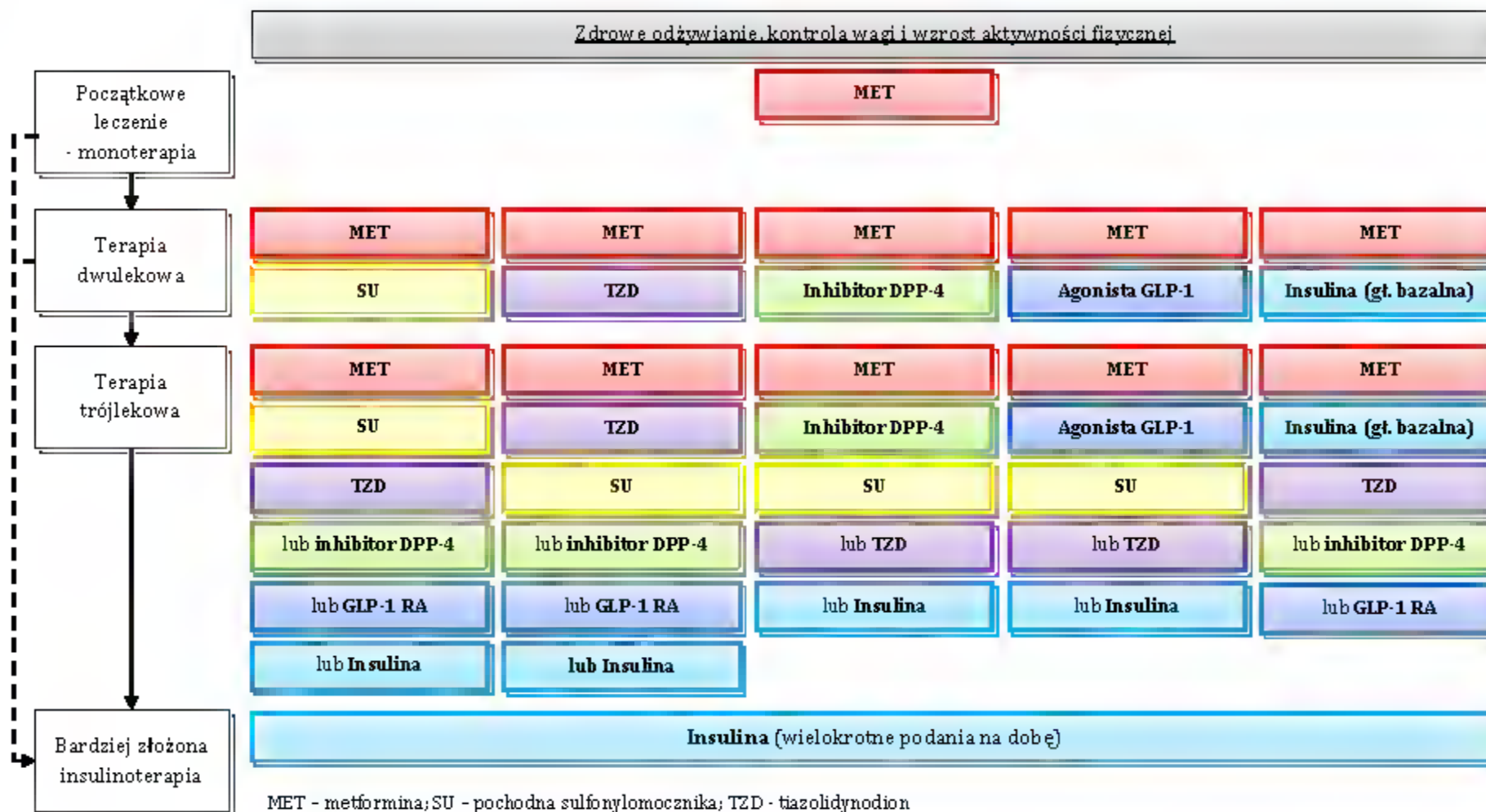
U chorych nietolerujących MET lub z przeciwwskazaniami do stosowania MET należy wybrać lek stosowany od I rzutu spośród innych klas i postępować następnie analogicznie jak w przypadku MET. W takiej sytuacji, dla której ogólnie brakuje opublikowanych dowodów naukowych, uzasadnione jest rozważenie terapii trójlekowej bez zastosowania MET. Przyjmuje się, iż insulina jest bardziej skuteczna niż pozostałe leki w leczeniu III rzutu, szczególnie przy bardzo wysokim poziomie HbA<sub>1c</sub> (np.  $\geq 9\%$ ). Schemat terapeutyczny powinien zatem zawierać insulinę bazalną przed przejściem do bardziej złożonej insulinoterapii, takich jak: skojarzenie insuliny bazalnej z 1 podaniem lub  $\geq 2$  podaniami insuliny szybko działającej (w okresie okołoposiłkowym), lub podawanie insuliny premix dwa razy dziennie.

Z początkowych etapów leczenia istnieje prawdopodobieństwo szybkiej progresji i przejście od razu do leczenia przy zastosowaniu złożonej insulinoterapii u chorych z ciężką hiperglikemią (np. HbA<sub>1c</sub> np.  $\geq 10-12\%$ ).

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 według zaleceń ADA/EASD z 2012 roku.

W wytycznych ADA 2014 oraz ADA/EASD 2012 nie przedstawiono zaleceń dotyczących stosowania leków z grupy inhibitorów SGLT-2.

Ryc. 3. Zalecenia dotyczące terapii przeciw cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 wg ADA 2014 i ADA/EASD 2012.<sup>43</sup>



#### 2.12.4 *National Institute for Health and Care Excellence (2014 r.)*

Według wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 z 2008 r.<sup>44</sup> (częściowo uaktualnionych w zaleceniach klinicznych z roku 2009<sup>45</sup>) lekiem pierwszego rzutu, stosowanym w **monoterapii** w pierwszym etapie leczenia cukrzycy jest metformina (opcję alternatywną stanowi pochodna sulfonilomocznika w przypadku chorych bez nadwagi lub gdy metformina nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, lub wymagana jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na objawy hiperglikemii, natomiast w przypadku braku możliwości zastosowania innych doustnych leków przeciwcukrzycowych możliwe jest zastosowanie akarbozy). W przypadku niepowodzenia monoterapii, wytyczne NICE zalecają rozpoczęcie **terapii dwulekowej**, a w przypadku utrzymującego się braku kontroli stężenia glukozy we krwi – **terapię trójlekową lub insulinoterapię**. Opis w odniesieniu do terapii dwulekowych i trójlekowych podano poniżej.

W ramach **terapii dwulekowej** wymieniane są następujące leki, jako dołączane do monoterapii:

- terapia z wyboru: pochodne sulfonilomocznika;
- opcje alternatywne dla pochodnych sulfonilomocznika w przypadku istotnego ryzyka hipoglikemii lub gdy SU jest nietolerowany/przeciwwskazany (lub dla metforminy w przypadku, gdy metformina jest nietolerowana/przeciwwskazana):
  - inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna),
  - tiazolidynodiony (pioglitazon);
- kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą w przypadku, gdy SU jest nietolerowany/przeciwwskazany lub występuje wysokie ryzyko hipoglikemii;<sup>46</sup>
- **dapagliflozyna** w skojarzeniu z metforminą, zgodnie z zaleceniami dla inhibitorów DPP-4;<sup>47</sup>
- opcje alternatywne (stosowane w skojarzeniu z MET lub SU) stosowane w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania MET lub SU oraz TZD i inhibitorów DPP-4:
  - liraglutyd,<sup>48</sup>
  - eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu,<sup>49</sup>
- u chorych z nieregularnym stylem życia:
  - szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny.

W ramach **terapii trójlekowej** wymieniane są następujące leki:

- sitagliptyna lub pioglitazon, jako opcje alternatywne dla insulinoterapii, jeżeli nie jest akceptowana przez chorego;

- ekstenatyd (podawany 2 razy dziennie) - rozważyć dołączenie leku do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika u chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> pochodzenia europejskiego\* i problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI  $< 35$  kg/m<sup>2</sup>, u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością;
- ekstenatyd o przedłużonym uwalnianiu - w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidynodionem - u chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych) i specyficznymi psychologicznymi lub medycznymi problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI  $< 35$  kg/m<sup>2</sup>, u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością;<sup>49</sup>
- kanagliflozyna w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynodionem;<sup>46</sup>
- liraglutyd - w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidynodionem;<sup>48</sup>
- **dapagliflozyna** w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wyłącznie w ramach badania klinicznego.<sup>47</sup>

W przypadku braku kontroli glikemii pomimo stosowania wymienionych powyżej terapii wymagane jest rozpoczęcie insulinoterapii za pomocą insuliny NPH. Alternatywnie lub w przypadku braku kontroli glikemii za pomocą insuliny NPH należy rozważyć stosowanie długodziałających analogów insuliny (insulina glargine, insulina detemir) oraz mieszanek insulinowych. Zalecana jest kontynuacja stosowanych dotychczas doustnych leków przeciwcukrzycowych, jeśli wskazania rejestracyjne zezwalają na stosowanie danego leku wraz z insuliną (w tym metforminy, pochodnej sulfonilomocznika lub akarbozy, jeśli była stosowane wcześniej).

W przypadku braku kontroli glikemii zalecana jest intensyfikacja insulinoterapii (zwiększenie dawki, liczby dawek, dodanie insuliny innego rodzaju) lub dodanie innych leków:

- pioglitazon;
- kanagliflozyna  $\pm$  inne OADs;<sup>46</sup>
- **dapagliflozyna**  $\pm$  inne OADs.<sup>47</sup>

Terapia za pomocą pompy insulinowej nie jest zalecana przez NICE.<sup>50</sup>

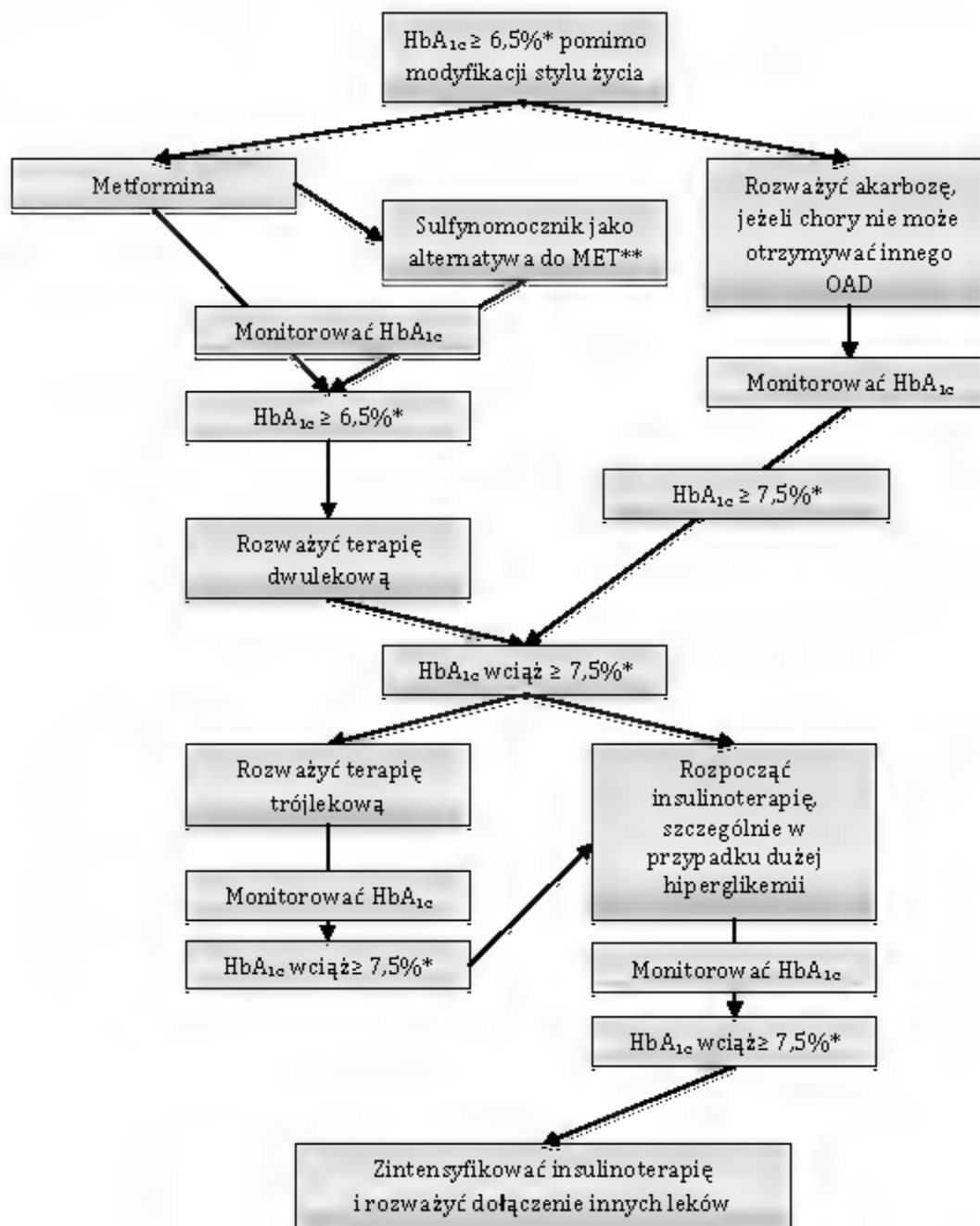
---

\* z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych.

W grudniu 2014 r. planowane jest wydanie rekomendacji NICE dla trzeciego leku z grupy SGLT-2 – empagliflozyny,<sup>51</sup> natomiast w styczniu 2016 r. wydana zostanie rekomendacja NICE dla kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny w monoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2.<sup>52</sup>

Na poniższej rycinie przedstawiono algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 opracowany przez NICE w maju 2011 r. i uaktualniony w czerwcu 2014 r.<sup>53</sup>

Ryc. 4. Leczenie obniżające stężenie glukozy w krwi w cukrzycy typu 2 w g NICE 2014.<sup>53</sup>



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

\* lub ustalonej wartości;

\*\* w przypadku: chorych bez nadwagi lub gdy MET nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, lub wymagana jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na objawy hiperglikemii.

### 2.12.5 Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (2013 r.)

Według zaleceń Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association*, CDA) z 2013 r.<sup>54</sup> dotyczących postępowania w cukrzycy typu 2:

- U osób z cukrzycą typu 2, jeśli cele terapeutyczne w odniesieniu do obniżenia stężenia glukozy nie zostaną osiągnięte poprzez modyfikację stylu życia w ciągu 2 do 3 miesięcy, należy wprowadzić leczenie przeciwcukrzycowe [siła zalecenia A<sup>†</sup>, poziom dowodów 1A<sup>‡</sup>]. Metformina może być stosowana od momentu diagnozy w połączeniu z modyfikacją stylu życia (siła zalecenia D - konsensus).
  - W przypadku  $HbA_{1c} \geq 8,5\%$  leczenie przeciwcukrzycowe należy rozpocząć jednocześnie z modyfikacją stylu życia; należy rozważyć rozpoczęcie terapii 2-lekowej, z których jednym z leków może być insulina (siła zalecenia D - konsensus).
  - U osób z objawami hiperglikemii i dekompensacji metabolicznej zaleca się rozpoczęcie insulinoterapii z ewentualnym dołączeniem metforminy [klasa D, porozumienie].
- Metformina powinna być lekiem z wyboru [siła zalecenia A, poziom dowodów 1A dla pacjentów z nadwagą; siła zalecenia D - konsensus dla pacjentów bez nadwagi].
- W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego, w następnym etapie leczenia zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) [siła zalecenia D - konsensus], a ewentualne korekty i/lub dołączanie leków powinny być wykonane w celu osiągnięcia docelowego poziomu  $HbA_{1c}$  w ciągu 3 do 6 miesięcy [siła zalecenia D - konsensus].
- Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany, z uwzględnieniem charakterystyki pacjentów i charakterystyki leczenia [siła zalecenia D - konsensus].
- W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).
- W przypadku dołączenia insuliny bazalnej do leków przeciwcukrzycowych, długo działające analogi insuliny (detemir lub glargine) mogą być stosowane zamiast insuliny NPH (insulina izofanowa, ang. *neutral protamine hagedorn*) w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [siła zalecenia A, poziom dowodów 1A].
- W przypadku dołączenia insuliny w formie bolusu do leków przeciwcukrzycowych, szybko działające analogi mogą być stosowane zamiast

---

<sup>†</sup> Najlepszy z dowodów był na poziomie 1.

<sup>‡</sup> W oparciu o przegląd systematyczny lub metaanalizy wysokiej jakości badań RCT.

zwykłej insuliny w celu poprawy kontroli glikemii [siła zalecenia B,<sup>§</sup> poziom dowodów 2\*\*] oraz w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [siła zalecenia D - konsensus)].

- Wszystkie osoby z cukrzycą typu 2 aktualnie stosujące lub rozpoczynające leczenie insuliną lub lekami stymulującymi wydzielanie insuliny należy poinformować o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu polekowych hipoglikemii [siła zalecenia D - konsensus)].

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 według zaleceń CDA z 2013 roku.

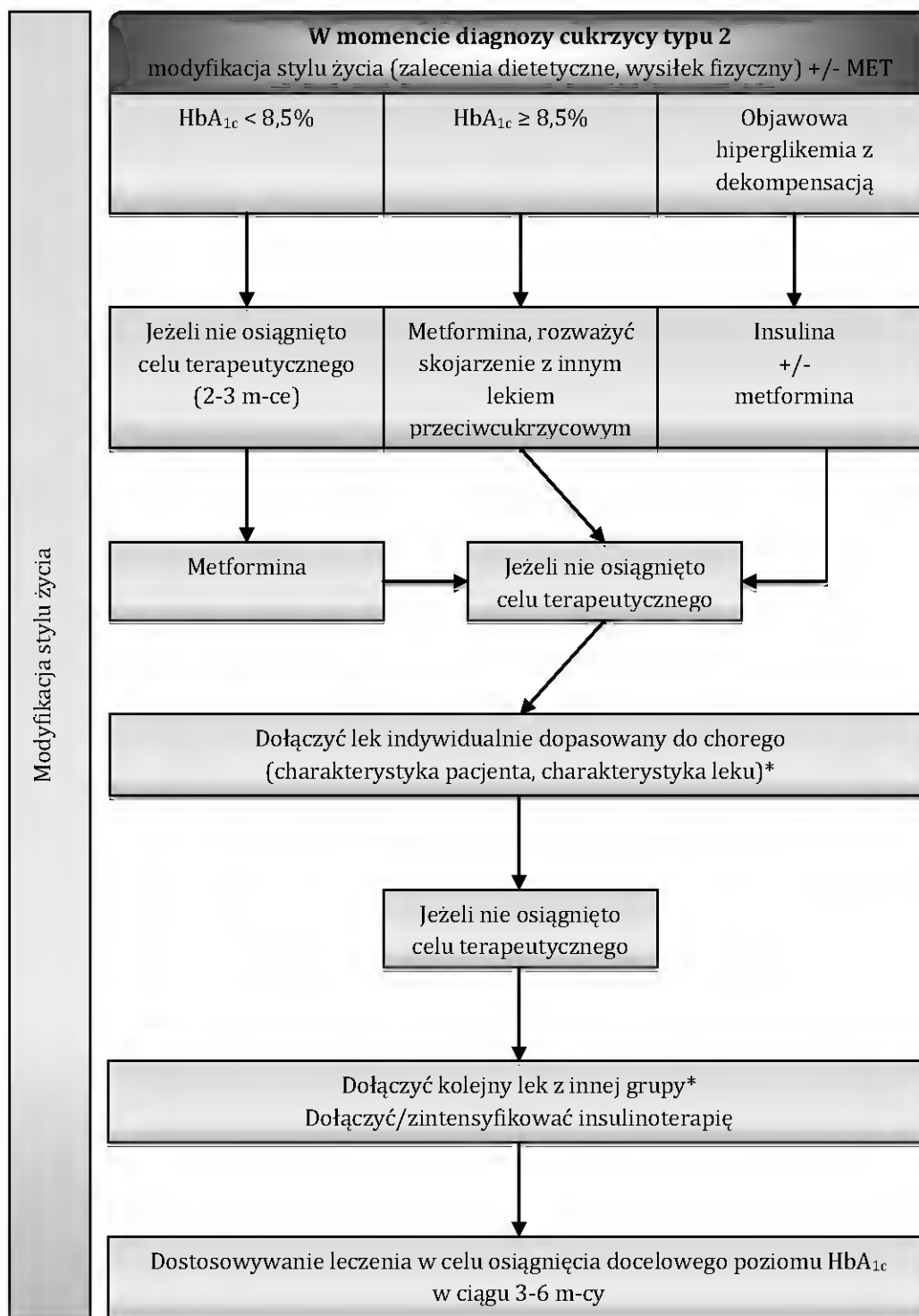
---

<sup>§</sup> Najlepszy z dowodów był na poziomie 2.

\*\* RCT (randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. *randomized controlled trial*) lub przegląd systematyczny niespełniający kryteriów poziomu 1.



Ryc. 5. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2 wg CDA 2013.



\* grupy leków: inhibitory α-glukozydazy, agoniści receptora GLP-1, inhibitory DPP-4, tiazolidynodion, insulinoterapia.

### 2.12.6 Podsumowanie wytycznych klinicznych

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Dapagliflozyna to pierwszy lek z grupy inhibitorów SGLT-2 dopuszczony do obrotu przez *European Medicines Agency* (EMA) 12 listopada 2012 r. Pierwszym lekiem z grupy inhibitorów SGLT-2 zatwierdzonym przed *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) była kanagliflozyna (29 marca 2013 r.), natomiast dapagliflozyna w Stanach Zjednoczonych została zarejestrowana 8 stycznia 2014 roku. Stosunkowo niedawna data dopuszczenia leków do obrotu, większość badań klinicznych będących w toku lub brak publikacji wyników badań w czasie opracowywania wytycznych mogą być przyczyną braku uwzględnienia inhibitorów SGLT-2, w tym dapagliflozyny, w wytycznych IDF 2012, ADA 2014 czy CDA 2013.

**Tab. 18. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.**

Wytyczne	Monoterapia	Terapia dwulekowa	Terapia trójlekowa	Insulinoterapia
PTD 2014	<b>SGLT-2</b>	<b>MET + SGLT-2</b>	<b>MET + SU + SGLT-2</b>	<b>INS + SGLT-2 ± OADs</b>
NICE 2014	<b>w toku*</b>	<b>MET + SGLT-2</b>	<b>MET + SU + SGLT-2**</b>	<b>INS + SGLT-2 ± OADs</b>
IDF 2012	brak rekomendacji dla inhibitorów SGLT-2			
ADA 2014	brak rekomendacji dla inhibitorów SGLT-2			
CDA 2013	brak rekomendacji dla inhibitorów SGLT-2			

\* planowana data publikacji: styczeń 2016 r.;

\*\* wyłącznie w ramach badań klinicznych.

### 2.13 Rekomendacje refundacyjne - dapagliflozyna

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje wybranych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

#### Rekomendacja AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych, Polska)<sup>55</sup>

Na podstawie Stanowiska nr 176/2013<sup>56</sup> i Rekomendacji nr 110/2013<sup>57</sup> z dnia 26 sierpnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTM nie rekomendują objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Szczegółowe uzasadnienie stanowiska AOTM - patrz rozdz. 4.2.

#### Rekomendacja NICE (National Institute for Health and Care Excellence)<sup>58</sup>

Dapagliflozyna jest rekomendowana przez NICE w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą, tylko w przypadku stosowania zgodnego z zaleceniami dla inhibitorów DPP-4 zawartymi w wytycznych NICE CG87<sup>45</sup>;
- w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.<sup>47</sup>

Dapagliflozyna w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie jest zalecana w leczeniu cukrzycy typu 2, z wyjątkiem udziału w badaniach klinicznych.<sup>47</sup>

#### Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium, Szkocja*)<sup>59</sup>

Dapagliflozyna (Forxiga®) jest rekomendowana przez SMC w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

- w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jako opcja alternatywna dla inhibitorów DPP-4;
- w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie samej metforminy wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii oraz stosowanie pochodnej sulfonilomocznika nie jest właściwe;
- w skojarzeniu z insuliną, kiedy stosowanie samej insuliny w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

#### Rekomendacja AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group, Walia*)<sup>60</sup>

Nie wydano rekomendacji, ponieważ produkt Forxiga® spełnia kryteria wykluczenia AWMSG: ostateczna rekomendacja NICE zostanie wydana w ciągu 12 miesięcy od daty dopuszczenia do obrotu.

#### Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)<sup>61</sup>

HAS rekomenduje stosowanie preparatu Forxiga 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika,
- w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną.

HAS nie rekomenduje preparatu Forxiga 10 mg w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w monoterapii,
- w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.

#### Rekomendacja CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada*)<sup>62</sup>

Nie odnaleziono rekomendacji.

#### Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)<sup>63</sup>

PBAC rekomenduje stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.

PBAC nie rekomenduje stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną.

Rekomendacja IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy)<sup>64</sup>

Zgodnie z *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA) nie wykazano dotychczasowych korzyści wynikających ze stosowania:

- dapagliflozyny w monoterapii w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamid, glimepiryd) u pacjentów, u których dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii oraz stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji;
- dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamid, glimepiryd) w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii;
- dapagliflozyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (z wyjątkiem metforminy i insuliny) w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glibenklamid, glimepiryd) u pacjentów, u których stosowanie tylko tych leków w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii;
- dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do metforminy w skojarzeniu z insuliną ludzką u pacjentów, u których stosowanie samej insuliny w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii.<sup>65</sup>

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy dapagliflozyna jest refundowana na terenie Niemiec w zakresie wszystkich wskazań wymienionych w ChPL.

Poniżej przedstawiono podsumowanie rekomendacji wydanych przez wybrane agencje oceny technologii medycznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.

Dapagliflozyna w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą rekomendowana jest przez NICE, SMC, HAS i PBAC i niezalecana - przez AOTM, natomiast w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika zalecana jest przez HAS i PBAC.

Dapagliflozyna w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika zalecana jest przez SMC, natomiast wg NICE tego typu terapia powinna być podawana chorym wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Dapagliflozyna w terapii podwójnej w skojarzeniu z insuliną rekomendowana jest przez NICE i SMC oraz niezalecana - przez HAS i PBAC, w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną zalecana jest przez HAS, natomiast w skojarzeniu z insuliną i innymi lekami przeciwcukrzycowymi – przez NICE.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 wydanych przez CADTH. Zgodnie z G-Ba nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania dapagliflozyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu cukrzycy typu 2.

Rekomendacje lokalnych brytyjskich urzędów, tj. *Hertfordshire Medicines Management Committee* (HMMC)<sup>66</sup> oraz *Lancashire Medicines Management Group* (LMMG)<sup>67</sup> są spójne ze stanowiskiem NICE. *Greater Manchester Medicines Management Group* (GMMM) rekomenduje finansowanie 3 leków z grupy inhibitorów SGLT-2, tj. dapagliflozyny, kanagliflozyny i empagliflozyny, w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii.<sup>68</sup>

Tab. 19. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny.

Wytuczne	SGLT-2	1 OAD + SGLT-2	2 OADs + SGLT-2	INS + SGLT-2 ± OADs
AOTM	-	NR: MET + DAPA	-	-
NICE	T*	R: MET + DAPA	NR: MET + SU+ DAPA **	R: INS + DAPA ± OADs
SMC	-	R: MET + DAPA	R: MET + SU+ DAPA	R: INS + DAPA
AWMSG	patrz NICE	patrz NICE	patrz NICE	patrz NICE
HAS	NR	R: MET + DAPA R: SU + DAPA	-	R: INS + MET + DAPA NR: INS + DAPA
CADTH	-	-	-	-
PBAC	-	R: MET + DAPA R: SU + DAPA	-	NR: INS + DAPA
IQWIG	R#: DAPA	R#: MET + DAPA	R#: OADs+DAPA	R#: INS+DAPA

NR – rekomendacja negatywna; R – rekomendacja pozytywna; T – rekomendacja w trakcie opracowania.

\* planowana data publikacji: styczeń 2016 r.; \*\* wyjątek: udział w badaniach klinicznych; # nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania dapagliflozyny w porównaniu z wybranymi komparatorami (szczegóły - patrz opis nad tabelką).

### 3 Oceniana interwencja (I) – dapagliflozyna

Analizowaną interwencją jest dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca AB) stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

Dane dotyczące dapagliflozyny opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).<sup>7</sup>

**Tab. 20. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny.**

Nazwa międzynarodowa	dapagliflozin
Nazwa handlowa	Forxiga
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki stosowane w cukrzycy. Inne leki obniżające stężenie glukozy, z wyjątkiem insuliny (A10BX09)
Postać	tabletki powlekane
Skład ilościowy i jakościowy	1 tabletkę powlekana: 5 mg lub 10 mg dapagliflozyny
Data dopuszczenia do obrotu	12 listopada 2012 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/12/795/006-010
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB, S151, 85 Södertälje, Szwecja

#### 3.1 Mechanizm działania

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (Ki: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w

odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Forxiga obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).

Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemijającą natriurezą. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest ponad 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT-2 niż dla SGLT-1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

### **3.2 Zarejestrowane wskazania**

Produkt Forxiga jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

#### W monoterapii

Jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.

#### W leczeniu skojarzonym

W skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

### **3.3 Dawkowanie i sposób podania**

#### Dawkowanie

##### *Monoterapia i leczenie skojarzone*

Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak sulfonilomocznik, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. Produkt leczniczy Forxiga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością

nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Ogólnie, nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Ustalając dawkę należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko niedoboru płynów. Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną.

#### *Dzieci*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Produkt Forziga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.

### **3.4 Przedawkowanie**

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT. Częstość występowania hipoglikemii była taka sama, jak w grupie placebo. W badaniach klinicznych, w których stosowano dawki do 100 mg (10-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) raz na dobę przez okres 2 tygodni u zdrowych ochotników i ochotników z cukrzycą typu 2, częstość występowania hipoglikemii była nieznacznie większa niż w grupie placebo i nie była zależna od dawki. Odsetek działań niepożądanych, w tym odwodnienie lub hipotensja, był taki sam jak w grupie stosującej placebo. Nie obserwowano również klinicznie znaczących, zależnych od dawki zmian w wynikach badań laboratoryjnych, w tym stężenie elektrolitów i biomarkerów czynności nerek.



W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

### **3.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **3.6 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wstępnie zdefiniowanej sumarycznej analizie 12 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 1193 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 1393 stosowało placebo. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych (leczenie krótkotrwałe) u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg była taka sama jak w grupie placebo. Kilka działań niepożądanych spowodowało przerwanie terapii, a ich odsetek był podobny wśród badanych grup. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii dapagliflozyną w dawce 10 mg to: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (0,4%), zakażenia układu moczowego (0,3%), nudności (0,2%), zawroty głowy (0,2%), i wysypka (0,2%). U jednego ochotnika otrzymującego dapagliflozynę wystąpiło działanie niepożądane dotyczące wątroby, zdiagnozowane jako polekowe zapalenie wątroby i (lub) autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądany była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania niegroźnej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej, dodaniu do istniejącej terapii sulfonilomocznikiem (SU) lub insuliną. Przypadki hipoglikemii obserwowano częściej w przypadku terapii skojarzonych z sulfonilomocznikiem i insuliną (patrz poniżej punkt Hipoglikemia).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 21. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych w anych placebo.<sup>a</sup>**

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych <sup>b,c</sup> zakażenia układu moczowego <sup>b</sup>	świąd sromu i pochwy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) <sup>b</sup>	-	niedobór płynów <sup>b,e</sup> nadmierne pragnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból pleców	-
Zaburzenia nerek i układu moczowego	-	dysuria wielomocz <sup>d</sup>	nykturia
Badania laboratoryjne	-	dyslipidemia <sup>f</sup> zwiększony hematokryt <sup>g</sup>	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi zwiększenie stężenia mocznika we krwi

<sup>a</sup> tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

<sup>b</sup> należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

<sup>c</sup> zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki i jelit, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez *Candida*, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie jelit, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

<sup>d</sup> wielomocz dotyczy następujących określeń: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

<sup>e</sup> niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

<sup>f</sup> średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo wynosiły: całkowity cholesterol 1,4% vs. -0,4%; frakcja HDL cholesterolu 5,5% vs. 3,8%; frakcja LDL cholesterolu 2,7% vs. -1,9%; trójglicerydy -5,4% vs. -0,7%.

<sup>g</sup> średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,15% w stosunku do -0,40% w grupie placebo.

\* zgłaszano u  $\geq 2\%$  pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i  $\geq 1\%$  częściej niż w grupie placebo.

\*\* zgłaszano u  $\geq 0,2\%$  ochotników i o  $\geq 1\%$  częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg bez względu na ochronę glikemiczną w porównaniu z placebo.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Hipoglikemia*

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna ( $< 5\%$ ) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano sulfonilomocznik lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

### *Niedobór płynów*

Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 0,8% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u  $< 0,2\%$  pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

---

### *Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych*

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołędzi prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 4,8% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,9% ochotników stosujących placebo. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 6,9% i 1,5% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

### *Zakażenia układu moczowego*

Zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,3% vs. 3,7%). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

### *Parathormon (PTH)*

Obserwowano niewielki wzrost stężenia parathormonu w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością wyjściową parathormonu. Po rocznym leczeniu pacjentów z normalną lub łagodnie zaburzoną czynnością nerek, pomiary gęstości kości nie wykazały utraty masy.

### *Nowotwory złośliwe*

W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,47%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,35%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagennego. Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko względne związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerki), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było znamienne statystycznie w żadnym z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a zdiagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy jest mało prawdopodobny. Stwierdzana numeryczna przewaga nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badania nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

W tej grupie działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 2,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym dotyczącym niedoboru płynów był spadek ciśnienia krwi; dotyczyło to 1,5% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,4% pacjentów przyjmujących placebo.

## 4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wytyczne AOTM definiują dodatkowo, że komparatorem powinny zostać te leki, które w analogicznym do wnioskowanego wskazania rekomendowane są przez wytyczne praktyki klinicznej (technologie zgodne ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego). Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.<sup>1</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 roku podstawowym komparatorem są leki, które są obecnie finansowane ze środków publicznych.<sup>69</sup>

Uzasadnieniem wyboru komparatora jest również: skuteczność terapii, częstość jego stosowania w praktyce oraz cena.

### 4.1 Aktualny status finansowania

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.).<sup>70</sup>

**Tab. 22. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.).**

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Inhibitory $\alpha$ -glukozydazy		
Akarboza	cukrzyca	30%
Pocho dne biguanidu		
Metformina	cukrzyca	ryczałt
Pocho dne sulfonilomocznika		
Gliklazyd	cukrzyca	ryczałt
Glimepiryd	cukrzyca	ryczałt
Glipizyd	cukrzyca	ryczałt
Glukagon	cukrzyca	ryczałt

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Insuliny*	cukrzyca	ryczałt
Insulina detemir	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%
Insulina glargine	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%

\* *Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum* - insulina neutralna i insulina izofanowa, *insulini injectio neutralis* - insulina neutralna, *insulinum aspartum* – insulina aspart, *insulinum glulisinum* - insulina glulizynowa, *insulinum humanum* - insulina ludzka, *insulinum isophanum* - insulina izofanowa, *insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis* - insulina lispro z zawieszoną protaminową insuliny lispro i insulina neutralna, *insulinum lisprum, injectio neutralis* - insulina lispro i insulina neutralna.

## 4.2 Stanowiska AOTM w cukrzycy

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (nie uwzględniono leczenia powikłań cukrzycy).<sup>55</sup>

Na podstawie Stanowiska nr 176/2013<sup>56</sup> i Rekomendacji nr 110/2013<sup>57</sup> z dnia 26 sierpnia 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTM nie rekomendują objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

W uzasadnieniu podano, że lek Forxiga (dapagliflozyna) uzyskał dopuszczenie do obrotu w listopadzie 2012 roku, przez co jego kliniczna obecność na rynku była ograniczona. Odnaleziono tylko jedno wiarygodne badanie kliniczne spełniające warunki włączenia do analizy. Było to badanie typu *non-inferiority*, które wykazało w odniesieniu do większości punktów końcowych, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii

dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy. Wnioskowana terapia była jednak znacznie bardziej kosztowna niż terapia komparatywna stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto, z uwagi na ograniczenia czasowe dostępności przedmiotowego produktu w lecznictwie profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany. Rozważając możliwość finansowania leku Forxiga ze środków publicznych należy zachować szczególną ostrożność mając na uwadze fakt, że w badaniach postmarketingowych leku sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.<sup>57</sup>

Dotychczasowa ocena AOTM dotyczyła stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, podczas gdy wnioskowane wskazania refundacyjne obejmują pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika, jak również insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – obecny wniosek dotyczy pacjentów z bardziej zaawansowaną cukrzycą typu 2. Od ostatniej rekomendacji AOTM dla dapagliflozyny minął ponad rok, co pozwoliło na lepsze poznanie leku pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w praktyce klinicznej (zidentyfikowano 15 publikacji z 2013 i 2014 roku przedstawiających wyniki badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu cukrzyca typu 2, z czego większość stanowią wyniki długoterminowych obserwacji), czego efektem jest m.in. zatwierdzenie dapagliflozyny przez FDA 8 stycznia 2014 r. oraz pozytywne rekomendacje dla leku zawarte w najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzyca typu 2 (m.in. PTD 2014, NICE 2014 – patrz rozdz. 2.12) i agencje oceny technologii medycznych (m.in. NICE, SMC, HAS – patrz rozdz. 2.13). Dostępność większej liczby dowodów klinicznych, w tym brak nowych sygnałów bezpieczeństwa spowodował, że produkt Forxiga obecnie refundowany jest w 18 krajach Unii Europejskiej oraz Islandii, w tym w 5 z 8 krajów o zbliżonym PKB *per capita* do Polski wg AOTM.<sup>71</sup>

Zgodnie z Rekomendacją nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r. kanagliflozyna nie jest rekomendowana do objęcia refundacją we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:

1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>;
2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i



pochoďnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazania refundacyjne dla dapagliflozyny są różne w porównaniu do kanagliflozyny pod względem BMI (30 kg/m<sup>2</sup> vs 35 kg/m<sup>2</sup>) oraz stosowanych dotychczas terapii (MET+SU, INS±OADs vs MET, MET+SU).

W uzasadnieniu rekomendacji dla kanagliflozyny podano, że wyniki badań klinicznych, ocenionych jako wysokiej jakości, dowodzą co najmniej nie mniejszej skuteczności kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami, w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. W analizie klinicznej dla dapagliflozyny wykazano przewagę dapagliflozyny w porównaniu do insuliny u pacjentów po nieskuteczności MET+SU w zakresie utraty masy ciała oraz obniżenia ciśnienia tętniczego, przy porównywalnych wartościach w przypadku pozostałych punktów końcowych oraz przewagę dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny w przypadku większości punktów końcowych.<sup>72</sup>

W raporcie dla kanagliflozyny, żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, a tylko w dwóch istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$ , czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. W analizie klinicznej dla dapagliflozyny wyjściowa charakterystyka chorych we wszystkich włączonych badaniach odpowiada charakterystyce populacji wnioskowanej, tj. HbA1c  $\geq 8\%$  i BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>72</sup>

Stosowanie kanagliflozyny obarczone jest ryzykiem występowania zakażeń bakteryjnych i grzybiczych dróg moczowo-płciowych z dużą częstotnością. Infekcje układu moczowo-płciowego w badaniach z udziałem dapagliflozyny zazwyczaj występowały podczas pierwszych 24 tygodni badań, były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, reagowały na standardowe leczenie i nie prowadziły do przerwania terapii dapagliflozyną.<sup>72</sup>

Kanagliflozyna finansowana jest tylko w 4 krajach europejskich, przy czym w żadnym z krajów o PKB zbliżonym do uzyskiwanego w Polsce. Zgodnie z danymi Wnioskodawcy dapagliflozyna obecnie refundowana jest w 18 krajach Unii Europejskiej oraz Islandii, w tym w 5 z 8 krajów o zbliżonym PKB *per capita* do Polski wg AOTM.<sup>71</sup>

Kanagliflozyna została dopuszczona do obrotu na terenie UE niespełna rok temu (15 listopada 2013 r.) i wiedza na jej temat jest niepełna, stąd finansowanie leku ze środków publicznych Prezes Agencji uważa za przedwczesne. Dapagliflozyna została dopuszczona do obrotu przez *European Medicines Agency* (EMA) 12 listopada 2012 r., w związku z czym na terenie UE jest dostępna o 1 rok dłużej w porównaniu do kanagliflozyny, co pozwoliło na lepsze poznanie leku pod względem skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa.

**Tab. 23. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.**

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

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.	we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2	produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku. Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości.
Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt;35kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt;35kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat)</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt;35kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego u dokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt;35kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego u dokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p>
Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w</p>

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

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

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.	Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq$ 8% oraz BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup>	<p>odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c <math>\geq</math> 8% oraz BMI <math>\geq</math> 35 kg/m<sup>2</sup>.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<p>Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</li> <li>2) w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</li> </ol>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:  a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);  b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);  w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.	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 sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> .	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> , w ramach odrębnej grupy limitowej.
Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.	Forxiga, <b>dapagliflozyna</b> , 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
Rekomendacja	Levermir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań: 100	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu



Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	lecniczego Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/Click Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.
Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)	Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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,</li> <li>• w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,</li> </ul>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii skojarzonej z sufonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”,</li> </ul> <p>jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</p>
Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	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	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wILDAGLIPTYNĄ w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykażu

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	leków refundowanych z 50% odpłatnością.  Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> </ul>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardej punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardej punktów końcowych;</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul>
Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

### 4.3 Wybór komparatorów

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego **etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (terapia doustna skojarzona)** obejmuje dwie opcje terapeutyczne:

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

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.<sup>38</sup>

W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub **inhibitora SGLT-2**, lub agonisty PPAR- $\gamma$ .<sup>38</sup>

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2:

- 1) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- 2) po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>7</sup> Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, w tym chorym z otyłością. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy, jako komparator dla dapagliflozyny w poszczególnych wskazaniach należy rozważyć:

- 1) w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika:
  - inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy,
  - inhibitory DPP-4,
  - agonistów receptora GLP-1,
  - agonistów PPAR- $\gamma$ ,
  - insulinę;

- 2) w połączeniu z insuliną w monoterapii lub insuliną w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:
- insulinę.

Pomimo pozytywnych rekomendacji AOTM dla inhibitorów DPP-4 (wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna) oraz agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), ze względu na brak decyzji refundacyjnych i umieszczenia leków w wykazie leków refundowanych, tym samym istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, leki nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej w Polsce - oceniana interwencja nie będzie ich zastępować. W związku z powyższym, leki z grupy inhibitorów DPP-4 oraz agonistów receptora GLP-1 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny.

Agoniści PPAR- $\gamma$  nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji, istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów oraz negatywną rekomendację dla rozyglitazonu (agonista PPAR- $\gamma$ ), leki z tych grup nie zostały uwzględnione jako komparatory dla dapagliflozyny.

Spośród inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy jedyną substancją czynną refundowaną w Polsce jest akarboza. Sprzedaż akarbozy stanowiła jedynie ok. 3,3% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 1,4% w odniesieniu do kwoty refundacji w wszystkich lekach przeciwcukrzycowych (z wyjątkiem glukagonu) refundowanych w leczeniu cukrzycy w okresie od stycznia do grudnia 2013 r.<sup>73</sup> (koszt miesięcznej terapii akarbozą dla NFZ wynosi ok. 30 PLN<sup>70</sup>). Małe zużycie akarbozy potwierdza wyniki badania Witek 2012<sup>24</sup> dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy). W badaniu akarboza była stosowana łącznie u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonilomocznika i metforminą - u 1,7%. Można przypuszczać, że akarboza w praktyce nie będzie zastępowana przez inne leki przeciwcukrzycowe, w tym dapagliflozynę. Dodatkowo, zgodnie z treścią zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>3B</sup>, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Mając na uwadze bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku, jako komparatora dla dapagliflozyny.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>3B</sup> insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający). Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia. Podstawowy komparator dla dapagliflozyny, po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, stanowi zatem insulina bazowa.

W grupie insulin bazowych, poza insuliną NPH, wytyczne wymieniają także analogi długodziałające - insulinę detemir i glargine. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTM i są refundowane w cukrzycy w ograniczonych wskazaniach.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jednak analiza danych

klinicznych dla dapagliflozyny wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na porównanie pośrednie skuteczności dapagliflozyny z insuliną glargine, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

W oparciu o rekomendację AOTM dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.<sup>74</sup> W związku z tym, w analizie przedstawiono wyniki dla porównania pośredniego dapagliflozyny i insuliny glargine. Wyższość kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem innych długo działających analogów insuliny.

W przypadku wskazania dotyczącego dołączenia dapagliflozyny do insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi naturalnym komparatorem jest insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Odnalezione badania kliniczne pozwalają na bezpośrednie porównanie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną i innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Na podstawie wstępnego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dane kliniczne, które dają możliwość przeprowadzenia porównań dapagliflozyny z aktywnym komparatorem lub placebo (patrz tabela poniżej).

**Tab. 24. Dostępne badania kliniczne umożliwiające porównanie dapagliflozyny z wybranym komparatorem w analizowanych wskazaniach.**

Nr	Wskazanie	Badanie	Leki, do których dodawano terapie	Komparator	Typ porównania
1	terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika	Matthaei 2014* oraz LEAD-5 <sup>75</sup>	metformina i pochodna sulfonilomocznika	insulina glargine	porównanie pośrednie
2	terapia po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi	Wilding 2012/2013 <sup>76,77</sup>	insulina ± OADs	placebo	porównanie bezpośrednie
		Wilding 2009 <sup>78</sup>	insulina + OADs	placebo	porównanie bezpośrednie

\* badanie nieopublikowane, korzystano z raportu dostarczonego przez Wnioskodawcę (CRS – *Clinical Study Report*).

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.,<sup>38</sup> status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy<sup>70</sup> oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, komparatory dla dapagliflozyny w warunkach polskich mogą stanowić:

- 1) insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (porównanie pośrednie);
- 2) insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (porównanie bezpośrednie).

Naturalnym komparatorem dla dapagliflozyny są również inne leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, empagliflozyna), jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej, zwłaszcza w kontekście negatywnej rekomendacji AOTM dla kanagliflozyny (patrz rozdz. 4.2).

#### **4.4 Insulina**

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insulin bazowych. Dane dotyczące analizowanych interwencji opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla preparatów Insulatard Penfill<sup>®</sup>, Lantus<sup>®</sup> i Levemir<sup>®</sup>.<sup>79,80,81</sup>



Tab. 25. Zestawienie danych dotyczących insuliny.

Nazwa międzynarodowa	<b>insulina izofanowa</b>	<b>insulina glargine</b>	<b>insulina detemir</b>
Nazwa handlowa	Insulatard Penfill®	Lantus®	Levemir®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka) (A10AC01)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające (A10AE04)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające (A10AE05)
Postać	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek międzynarodowych/ml	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek/ml	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek/ml
Opakowanie handlowe	opakowania po 1, 5 i 10 wkładów po 3 ml	roztwór w fiolce o pojemności 3 ml (opakowania po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 i 10 fiolek) roztwór w fiolce o pojemności 5 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek) roztwór w fiolce o pojemności 10 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek)	wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 wkładów po 3 ml
Data dopuszczenia do obrotu	7 października 2002 r.	9 czerwiec 2000 r.	1 czerwiec 2004 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	18 września 2007 r.	9 czerwiec 2010 r.	16 kwietnia 2009 r.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/02/233/005-007	EU/1/00/134/001-037	EU/1/04/278/001-016
Podmiot odpowiedzialny	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsvaerd Dania	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main Niemcy	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania

#### 4.4.1 Mechanizm działania

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

**Insulina izofanowa** jest insuliną długo działającą. Początek działania występuje w ciągu 1 ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4. a 12. godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin.

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

**Insulina detemir** jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę insulin stosowanych w celu uzyskania insulinemii podstawowej – międzyposiłkowej.<sup>82</sup>

**Tab. 26. Charakterystyka insulin stosowanych w celu uzyskania insulinemii podstawowej – międzyposiłkowej.<sup>82</sup>**

Preparat	Początek działania	Szczyt działania	Całkowity czas działania
NPH	0,8-1 godz.	4-10 godz.	14-17 godz.
detemir	1,5 godz.	6-8 godz.	24 godz.
glargine	1,2-1,8 godz.	-	24 godz.

#### 4.4.2 Zarejestrowane wskazania

W tabeli poniżej zestawiono wskazania dla insulin.

**Tab. 27. Zestawienie wskazań dla insulin.**

Insulina izofanowa	Insulina glargine	Insulina detemir
Leczenie cukrzycy.	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i starszych.	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i powyżej.

#### **4.4.3 Dawkowanie i sposób podania**

##### **4.4.3.1 Insulina izofanowa**

Dawkowanie insuliny izofanowej jest indywidualne i określane według zapotrzebowania pacjenta. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknięć w ciągu dnia. Insulina izofanowa może być stosowana w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako podstawowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 j.m./kg mc./dobę. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę może być większe u pacjentów z opornością na insulinę (np. w okresie dojrzewania lub spowodowanej otyłością) i mniejsze u pacjentów ze szczątkową, endogenną produkcją insuliny.

U pacjentów z cukrzycą, prawidłowa kontrola stężenia glukozy we krwi spowalnia wystąpienie późnych powikłań cukrzycy. Zaleca się zatem dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

Podczas zmiany z produktów insulinowych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podania insuliny izofanowej.

Insulina izofanowa jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w tkankę podskórną brzucha, okolicę pośladka lub okolicę ramienia. Nigdy nie podawać zawiesin insuliny dożylnie.

##### **4.4.3.2 Insulina glargine**

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

Insulina glargine jest podawana podskórnie.

##### **4.4.3.3 Insulina detemir**

Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny detemir wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania ludzkich insuliny wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny. Insulina detemir może być stosowana samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko

działającą (bolus). Może także być stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodana do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka insuliny detemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Jeżeli insulina detemir stosowana jest jako insulina bazowa w schemacie basal–bolus, powinna być podawana raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę insuliny detemir należy dostosowywać indywidualnie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Insulina detemir jest podawana tylko podskórnie. Insuliny detemir nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Insulina detemir nie może być stosowana w pompach insulinowych.

Insulinę detemir podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć, należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.

#### **4.4.4 Przedawkowanie**

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu. Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta.

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

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

#### 4.4.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.4.6 Działania niepożądane

##### 4.4.6.1 Insulina izofanowa

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

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

###### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 28. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina izofanowa.**

System klasyfikacji narządowej	Częstość – działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często - lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk

#### 4.4.6.2 Insulina glargine

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

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

**Tab. 29. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina glargine.**

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne	
zaburzenia metabolizmu	hipoglikemia				
zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku
zaburzenia wzroku				zaburzenia widzenia,	

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często	Często	Nie zbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
				retinopatia	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohypertrofia	lipoatrofia		
zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej					bóle mięśniowe
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki	

#### 4.4.6.3 Insulina detemir

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących insulinę detemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia.

Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych insuliną detemir.

W trakcie leczenia insuliną detemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.



### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 30. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina detemir.**

System klasyfikacji narządowej	Częstość – działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne  Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji  Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często - lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia  Niezbyt często - obrzęk

## 5 Efekty zdrowotne (0)

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

- zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),
- zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),
- zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG),
- zmiana masy ciała,
- zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI).

Według wytycznych PTD z 2014 r.<sup>38</sup> podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie stężeń glukozy zbliżonych do wartości prawidłowych. Niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Odsetek HbA<sub>1c</sub> odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Cel leczenia cukrzycy stanowi także uzyskanie wartości docelowych w zakresie: ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała.

Szczegółowa analiza badania UKPDS<sup>83</sup> wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.<sup>84</sup> U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA<sub>1c</sub> <6,0%. W ramach analizy *post hoc* badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.<sup>83</sup>

Podstawowym celem niefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji masy ciała, jednak najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonilomocznika lub insulina, sprzyjają wzrostowi masy ciała, tym samym utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii.<sup>85</sup> Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.<sup>86</sup> Z tego względu przy wyborze terapii należy uwzględnić także wpływ leczenia na masę ciała.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane w badaniach pierwotnych punkty końcowe, w tym m.in.:

- zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

## 6 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga<sup>®</sup>, AstraZeneca AB) nie jest aktualnie refundowana w Polsce.<sup>70</sup>

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Forxiga<sup>®</sup> ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu refundacyjnym:

- 1) w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- 2) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;

w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych chorych w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 dla dostępnej prezentacji doustnej leku, tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.<sup>67</sup>

Dapagliflozyna nie spełnia powyższych kryteriów, ze względu na brak istniejącej grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania (brak finansowania ze środków publicznych innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2).<sup>70</sup> Tym samym, dapagliflozyna kwalifikuje się do osobnej grupy limitowej.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia

refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>87</sup>

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości dapagliflozyny nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (patrz: Analiza kliniczna<sup>72</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

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

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

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

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

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

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.<sup>87</sup>



## 7 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM<sup>1</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.<sup>69</sup> Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 4. Wybrane komparatory dla dapagliflozyny, z uwzględnieniem podziału na bezpośrednie i pośrednie ze względu na odpowiednio obecność lub brak randomizowanych badań klinicznych porównujących je bezpośrednio z dapagliflozyną w analizowanej populacji, stanowią:

- 1) insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (porównanie pośrednie);
- 2) insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (porównanie bezpośrednie).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>7</sup> Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, w tym chorym z otyłością. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Dotychczasowa ocena AOTM (Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.<sup>57</sup>) dotyczyła stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, podczas gdy wnioskowane wskazania refundacyjne obejmują pacjentów z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jak również insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – obecny wniosek dotyczy pacjentów z bardziej zaawansowaną cukrzycą typu 2.

Od ostatniej rekomendacji AOTM dla dapagliflozyny minął ponad rok, co pozwoliło na lepsze poznanie leku pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w praktyce klinicznej (zidentyfikowano 15 publikacji z 2013 i 2014 roku przedstawiających wyniki badań RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2, z czego większość stanowią wyniki długoterminowych obserwacji).

Należy również zwrócić uwagę na fakt, że FDA dokonało ponownej oceny dapagliflozyny, w tym uzyskało potwierdzenie co do bezpieczeństwa leku i w dniu **8 stycznia 2014 r. zatwierdziło dapagliflozynę do stosowania u chorych z cukrzycą typu 2.**

Ponowną ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy. W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).<sup>90</sup>

W procesie postępowania rejestracyjnego zarówno FDA jak i EMA szczególną uwagę zwróciły na częstość i stopień nasilenia infekcji układu moczowo-płciowego. Obie agencje uznały, że w populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie i były łatwe do opanowania, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.<sup>90, 91</sup>

Pozytywne rekomendacje dla leku zawarte są w najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 (m.in. PTD 2014, NICE 2014 – patrz rozdz. 2.12) i w rekomendacjach agencji oceny technologii medycznych (m.in. NICE, SMC, HAS – patrz rozdz. 2.13). Dostępność większej liczby dowodów klinicznych, w tym brak nowych sygnałów bezpieczeństwa spowodował, że produkt **Forxiga obecnie refundowany jest w 18 krajach Unii Europejskiej oraz Islandii, w tym w 5 z 8 krajów o zbliżonym PKB per capita do Polski wg AOTM.**<sup>71</sup>

Stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii, obniżenia masy ciała, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji oraz poprawę jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie BMI i częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych.



Co więcej, należy podkreślić wygodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy). Co więcej, wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oraz pozostałych korzyści wymienionych powyżej jest niewielki (koszt ten jest zdecydowanie niższy od przyjętego przez AOTM progu opłacalności), a w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich mógłby ulec dodatkowemu obniżeniu.

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

**Tab. 33. Kontekst analizy w g schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq</math> 8% oraz z BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>2) po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c <math>\geq</math> 8% oraz z BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
interwencja (I)	<p>dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca AB), jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</li> <li>2) składnik terapii skojarzonej z insuliną w monoterapii lub insuliną w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</li> </ol>
komparator (C)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</li> <li>2) insulina w monoterapii lub insulina w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</li> </ol>
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności, min.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>)</li> <li>• zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG)</li> <li>• zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG)</li> <li>• zmiana masy ciała</li> <li>• zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI)</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa, min.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane</li> <li>• zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania</li> <li>• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</li> </ul>

## Spis tabel

Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.....	17
Tab. 2. Występowanie cukrzycy typu 2 w różnych krajach świata (szacunkowe liczby bezwzględne, mln).....	18
Tab. 3. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS. <sup>22,23</sup> .....	19
Tab. 4. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach. <sup>22,23,24</sup> .....	20
Tab. 5. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ. <sup>25</sup> .....	21
Tab. 6. Przewidywana populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) w kolejnych latach analizy.....	21
Tab. 7. Częstość występowania nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce.....	22
Tab. 8. Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce bez nefropatii.....	23
Tab. 9. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce (Witek 2012).....	23
Tab. 10. Odsetek pacjentów z niewystarczająco kontrolowanym poziomem glikemii (HbA1c $\geq$ 8%) oraz otyłością (BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> ).....	23
Tab. 11. Odsetki pacjentów z HbA1c $\geq$ 8% oraz BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> przyjęte w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym.....	24
Tab. 12. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku po nieskuteczności metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.....	24
Tab. 13. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	25
Tab. 14. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	25
Tab. 15. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji – DAPA+MET+SU.....	27
Tab. 16. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji – DAPA+INS $\pm$ OADs.....	27
Tab. 17. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji – podsumowanie.....	28
Tab. 18. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2.....	50
Tab. 19. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny.....	53
Tab. 20. Zestawienie danych dotyczących dapagliflozyny.....	54
Tab. 21. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. <sup>a</sup> .....	58
Tab. 22. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.).....	62
Tab. 23. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.....	66
Tab. 24. Dostępne badania kliniczne umożliwiające porównanie dapagliflozyny z wybranym komparatorem w analizowanych wskazaniach.....	79

---

Tab. 25. Zestawienie danych dotyczących insuliny.....	81
Tab. 26. Charakterystyka insuliny stosowanych w celu uzyskania insuliny podstawowej - międzyposiłkowej. <sup>82</sup> .....	83
Tab. 27. Zestawienie wskazań dla insuliny.....	83
Tab. 28. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego - insulina izofanowa.....	87
Tab. 29. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego - insulina glargine.....	87
Tab. 30. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego - insulina detemir.....	89
Tab. 31. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).....	94
Tab. 32. Wysokość refundacji dapagliflozyny (Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).....	94
Tab. 33. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	98

## Spis rycin

Ryc. 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 zgodnie z zaleceniami PTD 2014.....	36
Ryc. 2. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 zgodnie z zaleceniami IDF 2012. ....	39
Ryc. 3. Zalecenia dotyczące terapii przeciwcukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 wg ADA 2014 i ADA/EASD 2012. <sup>43</sup> .....	42
Ryc. 4. Leczenie obniżające stężenie glukozy we krwi w cukrzycy typu 2 wg NICE 2014. ....	46
Ryc. 5. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2 wg CDA 2013.....	49

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) [dostęp 15.07.2014 r.].
- <sup>2</sup> Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13.
- <sup>3</sup> The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- <sup>4</sup> Garca-Estévez DA1, Araújo-Vilar D, Saavedra-González A, Fiestras-Janeiro G, Cabezas-Cerrato J. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism.* 2004 Nov;53(11):1462-6.
- <sup>5</sup> Glogner S, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdottir S, Svensson AM, Lind M. The association between BMI and hospitalization for heart failure in 83 021 persons with Type 2 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabet Med.* 2014 May;31(5):586-94.
- <sup>6</sup> Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jul;16(7):645-50.
- <sup>7</sup> European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Forxiga®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002322/WC500136026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>8</sup> World Health Organization. About Diabetes. [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html) [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>9</sup> Gajewski P, Solnica B, Sieradzki J. Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy. Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). <http://www.mp.pl/artykuly/1161> [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>10</sup> Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- <sup>11</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/AWA/014\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_LANTUS\\_2013.03.07.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>12</sup> Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health

Organization 1999. [http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmg.pdf](http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].

<sup>13</sup> American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.

<sup>14</sup> DeFronzo RA. Od triumwiratu do „złowieszczygo oktetu”: nowy model leczenia cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 2009, tom 10, 3, 106-34.

<sup>15</sup> Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm Pol* 2009;65(6):425-38.

[http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6\\_2009/10\\_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].

<sup>16</sup> Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). *Farmacja Współczesna* 2009;2:36-41. [http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901\\_farmacja\\_cukrzyca.pdf](http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].

<sup>17</sup> International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition. [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf) [stan na 15.07.2014 r.].

<sup>18</sup> Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P. Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-2009, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH, Warszawa 27.09.2011 za International Diabetes Federation.: <http://www.idf.org> (6.11.2010).

<sup>19</sup> Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogeneza. *Postępy Nauk Medycznych* 6/2009, s. 420-428.

<sup>20</sup> Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2010, tom 7, nr 3, 118-25.

<sup>21</sup> Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002, tom 3, nr 4, 181–185.

<sup>22</sup> Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 roku, Warszawa 2011. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO\\_stan\\_zdrowia\\_2009.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf) [stan na 15.07.2014 r.]

<sup>23</sup> Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2008-2035. [http://old.stat.gov.pl/gus/5840\\_5744\\_PLK\\_HTML.htm](http://old.stat.gov.pl/gus/5840_5744_PLK_HTML.htm) [stan na 15.07.2014 r.].

<sup>24</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3–11.

<sup>25</sup> AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/254/AWA/254\\_AWA\\_OT\\_4350\\_20\\_Galvus\\_cukrzyca\\_typu\\_2\\_2013.10.24.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf) [dostęp 15.07.2014 r.].

<sup>26</sup> Koalicja na rzecz walki z cukrzycą. Niebieska Księga Cukrzycy. Warszawa, 21 listopada 2013. [www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Raport\\_Niebieska\\_ksiega\\_cukrzycy\\_21.11.2013.pdf](http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Raport_Niebieska_ksiega_cukrzycy_21.11.2013.pdf) [dostęp 17.07.2014 r.].

- <sup>27</sup> Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabet. Prak.* 2006;7(1):8-15.
- <sup>28</sup> Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Jan-Feb;121(1-2):7-17.
- <sup>29</sup> Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, Niewada M, Kamiński B, Kraml P, Madacsy L and the DEPAC Group. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabetic Medicine*, 2008;25:1195–1203.
- <sup>30</sup> Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *Diabet. Prakt.* 2008; 9: 132–139.
- <sup>31</sup> Abramczyk A. Body mass, behaviours and social/health situation in diabetes patients at the level of primary medical healthcare: a Polish national study. *Kardiol Pol* 2013; 71, 5: 493–501.
- <sup>32</sup> Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. *Przew Lek* 2009; 1: 14-21.
- <sup>33</sup> Karnafel W. Przewlekłe powikłania cukrzycy – patogenezą, implikacje kliniczne. *Przew Lek* 2000, 9, 61-61-68.
- <sup>34</sup> Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- <sup>35</sup> Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- <sup>36</sup> Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [stan na 15.07.2014 r.].
- <sup>37</sup> Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych – dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2-„Inertia Preventiva”. *Medycyna Metaboliczna*. 2010;14(1):43-8.
- <sup>38</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. [http://www.cukrzyca.info.pl/aktualnosci/zalecenia\\_kliniczne\\_dotyczace\\_postepowania\\_u\\_chorych\\_na\\_cukrzyce\\_2014\\_stanowisko\\_polskiego\\_towarzystwa\\_diabetologicznego](http://www.cukrzyca.info.pl/aktualnosci/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2014_stanowisko_polskiego_towarzystwa_diabetologicznego) [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>39</sup> Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Leczenie cukrzycy typu 2 z wyłączeniem insuliny. *Postępy Nauk Medycznych* 5/2009, s. 355-363.



- <sup>40</sup> International Diabetes Federation, 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>41</sup> International Diabetes Federation. Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>42</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.
- <sup>43</sup> Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79.
- <sup>44</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes (partially updated by CG87) (CG66). NICE guidelines [CG66]. Published date: May 2008 . <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG66> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>45</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines [CG87]. Published date: May 2009. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG87> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>46</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE technology appraisals [TA315]. Published date: June 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA315> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>47</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE technology appraisals [TA288]. Published date: June 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA288> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>48</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisals [TA203]. Published date: October 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA203> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>49</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes. NICE technology appraisals [TA248]. Published date: February 2012. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA248> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>50</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. NICE technology appraisals [TA151]. Published date: July 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA151> [stan na 16.07.2014 r.].
- <sup>51</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 2) - empagliflozin [ID641]. <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag441/resources/diabetes-type-2-empagliflozin-id641> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>52</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 2) - canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin (monotherapy).

<http://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG471> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>53</sup> National Institute for Health and Care Excellence. NICE pathways. Blood-glucose-lowering therapy for type 2 diabetes. Pathway created: May 2011. Last updated: June 2014. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/diabetes#path=view%3A/pathways/diabetes/blood-glucose-lowering-therapy-for-type-2-diabetes.xml&content=view-node%3Anodes-considering-dual-therapy> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>54</sup> Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl1):S1-S212. [http://guidelines.diabetes.ca/App\\_Themes/CDACPG/resources/cpg\\_2013\\_full\\_en.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/App_Themes/CDACPG/resources/cpg_2013_full_en.pdf) [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>55</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). <http://www.aotm.gov.pl> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>56</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii”.

<sup>57</sup> Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

<sup>58</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>59</sup> Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>60</sup> All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [stan na 16.07.2014].

<sup>61</sup> Haute Autorité de Santé (HAS). [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/) [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>62</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>63</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>64</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>65</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf) [dostęp 02.10.2014 r.].

<sup>66</sup> Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC). <http://www.hertsvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Dapagliflozin%20for%20T2DM%20TA288%20201309%20%20%28HMMC%29.pdf> [dostęp 04.09.2014 r.].

<sup>67</sup> Lancashire Medicines Management Group (LMMG). <http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/dapagliflozin/> [dostęp 04.09.2014 r.].

<sup>68</sup> Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM). <http://gmmm.nhs.uk/docs/nts/NTS%20Recommendation%20SGLT2%20%28dapgliflozin%20canagliflozin%20and%20empagliflozin%29%20Inhibitors%20for%20Type%202%20Diabetes.pdf> [dostęp 04.09.2014 r.].

<sup>69</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>70</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.

<sup>71</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830> [dostęp 30.09.2014 r.].

<sup>72</sup> [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, październik 2014.

<sup>73</sup> Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2013). NFZ. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218> [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>74</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c $\geq$ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/REK/RP\\_32\\_2013\\_Lantus\\_06.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf) [stan na 16.07.2014 r.].

<sup>75</sup> Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.

- <sup>76</sup> Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012 Mar 20;156(6):405-15.
- <sup>77</sup> Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; for the Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Aug 1. doi: 10.1111/dom.12187.
- <sup>78</sup> Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care.* 2009 Sep;32(9):1656-62.
- <sup>79</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Insulatard Penfill®. [http://leki.urpl.gov.pl/files/InsulatardPenfill\\_zawiesina\\_wklad\\_100mjml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/InsulatardPenfill_zawiesina_wklad_100mjml.pdf) [stan na 16.07.2014 r.]
- <sup>80</sup> European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Lantus®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000284/WC500036082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf) [stan na 16.07.2014 r.]
- <sup>81</sup> European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Leve mir®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000528/WC500036662.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf) [stan na 16.07.2014 r.]
- <sup>82</sup> Szczeklik-Kumala Z, Czech A, Bernas M. Nowe ujęcie insulinoterapii w cukrzycy typu 2. *Przew Lek* 2009; 2:42-47.
- <sup>83</sup> Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- <sup>84</sup> Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23.
- <sup>85</sup> Czupryniak L, Nieznaj M, Szymańska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M. Wpływ insulinoterapii na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2. Czy należy obawiać się leczenia insuliną osób otyłych? *Przew Lek.* 2008;3:35-38.
- <sup>86</sup> Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek.* 2000;7:90-97.
- <sup>87</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 17.07.2014 r.]
- <sup>88</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (z dnia 11 września 2013 r.). <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20130001074> [dostęp 17.07.2014 r.]
- <sup>89</sup> WHO ATC/DDD Index 2014. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 17.07.2014 r.]

<sup>90</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf)  
[dostęp 10.10.2014r.].

<sup>91</sup> European Medicines Agency (EMA).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002322/WC500136025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf) [dostęp: 10.10.2014 r.]