



---

**Stanowisko nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.  
w sprawie finansowania ze środków publicznych  
eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2**

**Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Eksenatyd jest nowym lekiem, podawanym w iniekcjach, plasującym się w terapii cukrzycy pomiędzy doustnymi lekami hipoglikemizującymi a insulinami. Eksenatyd wykazuje podobną do insulin skuteczność, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA1c i poziomem glikemii w surowicy krwi na czczo, ale krótkotrwałe badania kliniczne, w perspektywie przewlekłego schorzenia, jakim jest cukrzyca, nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących twardych punktów końcowych ani bezpieczeństwa pacjentów. Eksenatyd jest technologią zdecydowanie droższą od innych strategii leczenia farmakologicznego cukrzycy.

**Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-5227-196/JO/08) z dnia 22 grudnia 2008r., na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych.

**Problem zdrowotny**

Cukrzyca typu 2 jest przewlekłą chorobą endokrynologiczną polegającą na nieadekwatnym wydzielaniu insuliny przez trzustkę, w odpowiedzi na wzrost glikemii w surowicy krwi, bądź też wtórną opornością tkanek docelowych na insulinę. Przewlekła hiperglikemia, występująca w nieleczonej cukrzycy, doprowadza do mikro- i makroangiopatii, nefropatii, neuropatii oraz uszkodzenia narządu wzroku. Przekłada się to bezpośrednio na zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, cukrzycową chorobę nerek, „stopę cukrzycową”, upośledzenie widzenia, czego skutkiem jest znaczne obniżenie jakości życia i zwiększona śmiertelność..

Cukrzyca typu 2 jest chorobą epidemiczną. Szacuje się, że w Polsce dotyczy 1-2 mln. ludzi, podczas gdy wg danych NFZ tylko ok. 0,43 mln. jest objętych czynnym leczeniem.

**Obecna standardowa terapia**

Leczenie chorych z cukrzycą typu 2 musi uwzględniać zarówno kontrolę glikemii, jak i schorzeń towarzyszących oraz następstw cukrzycy, które bezpośrednio wpływają na jakość i długość życia.

---

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Pierwszym rzutem leczenia, mającym na celu kontrolę glikemii w cukrzycy typu drugiego, jest modyfikacja stylu życia, poprzez stosowanie diety i aktywność fizyczną, które mają doprowadzić do zmniejszenia masy ciała i obniżenia insulinooporności tkanek docelowych.

W razie nieskuteczności zmiany stylu życia, standardem w leczeniu farmakologicznym jest stosowanie doustnych leków hipolikemizujących - biguanidu, pochodnych sulfonilomocznika i akarbozy. Leki te można stosować w monoterapii lub kombinacjach, w zależności od kontroli glikemii i tolerancji terapii.

W razie nieskuteczności leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi, należy rozpocząć terapię insuliną, podawaną we wstrzyknięciach podskórnych.

### **Proponowana terapia**

Ekstenatyd jest substancją podobną do inkretyny. Wykazuje on szereg właściwości hipoglikemizujących glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wykazano w warunkach *in vitro*, że ekstenatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 i aktywuje go. W mechanizmie działania GLP-1 pośredniczy cykliczny AMP lub inne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. [2]

Ekstenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki tylko przy podwyższonym stężeniu glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się - wydzielanie insuliny jest hamowane. [2]

Byetta w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika przeznaczona jest do leczenia cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii po zastosowaniu maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych. [2]

Leczenie preparatem BYETTA należy rozpocząć od podawania 5µg ekstenatydu na dawkę, dwa razy na dobę, przez co najmniej jeden miesiąc, aby poprawić tolerancję leku. Następnie można zwiększyć dawkę ekstenatydu do 10 µg dwa razy na dobę w celu uzyskania lepszej kontroli glikemii. Nie zaleca się stosowania preparatu w dawkach większych niż 10µg dwa razy na dobę. [2]

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Przedstawione badania kliniczne były krótkotrwałe (24-52 tygodnie obserwacji) i nie wniosły żadnej informacji na temat wpływu ekstenatydu na twarde punkty końcowe w postaci powikłań narządowych. [3]

Udowodniono skuteczność ekstenatydu, jako leczenia trzeciego rzutu, w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu do terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w zakresie kontroli glikemii, mierzonej jako stężenie hemoglobiny HbA1c i glikemii w surowicy krwi na czczo. W porównaniu do insuliny, skuteczność ta była porównywalna albo niższa. [3]

Leczenie ekstenatydem zmniejszało masę ciała pacjentów średnio o 0,7 do 2,5kg. W porównaniu do insuliny, która powoduje przyrost masy ciała, różnica ta wynosiła 4 do 6kg. Brak jest danych na kliniczną istotność tej różnicy. [3]

### **Bezpieczeństwo terapii**

Charakterystyczne działania niepożądane ekstenatydu to bardzo często występujące zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności, wymioty i biegunki. [2]

Ekstenatyd bardzo często powoduje również hipoglikemię, z jej objawami klinicznymi w postaci uczucia osłabienia, pocenia się, bólów i zawrotów głowy. Należy jednak zauważyć, że w porównaniu do insuliny, hipoglikemia występowała 4 razy rzadziej w grupie leczonej ekstenatydem. [2,3]

Niejasny jest wpływ ekstenatydu na ryzyko wystąpienia krwotocznego lub martwiczego zapalenia trzustki, o czym ostrzega FDA. [4]

## Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna jest mało wiarygodna, ze względu na brak badań klinicznych oceniających twarde punkty końcowe. Wyliczono, że dla zawężonej w stosunku do wskazań rejestracyjnych populacji pacjentów ze wskaźnikiem BMI  $\geq 30$ , koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi niemalże 60 tys. zł. [3]

Analiza wpływu na budżet, przeprowadzona dla zawężonej populacji BMI  $\geq 30$ , wykazała, że finansowanie eksenatydu na warunkach zaproponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się z dodatkowymi wydatkami rządu 700 tys. zł w pierwszym, i 2,3 mln zł w drugim roku refundacji. Dla całej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia eksenatydem, te wydatki wynosiłyby 1,7 mln w pierwszym i 5 mln zł w drugim roku refundacji. [3]

Kanadyjski CADTH i australijski PBAC nie rekomendują finansowania eksenatydu ze środków publicznych, tłumacząc to wysokim wskaźnikiem kosztowej efektywności lub dyskusyjną efektywnością kliniczną. Natomiast szkockie SMC rekomenduje finansowanie eksenatydu w ramach wskazań rejestracyjnych. [5,6,7]

## Piśmiennictwo:

1. Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Kraków 2005
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Byetta
3. Materiały dosytniczone przez wnioskodawcę
4. FDA, Center for Drug Evaluation and Reserach, Drug Information, update 8/18/2008
5. Public Summary Document , Exenatide, pre-filled injection pen, 5 microgram per dose, 10 microgram per dose, 60 doses, Byetta®, March 2008.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health (CADTH), Issues in Emerging Health Technologies, Exenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, August 2005.
7. Scottish Medicines Consortium, Exenatide, 5 or 10 micrograms, solution for injection, prefilled pen (Byetta®) No. (376/07) Eli Lilly and Company Limited,8 June 2007.