

Forxiga[®] (dapagliflozyna)

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.3

Kraków 2013

**Wykonawca:**

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. +48 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

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

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.3 – ostatnia aktualizacja dnia 23 stycznia 2013 r.

Spis treści

Streszczenie.....	5
Wykaz skrótów.....	8
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	10
1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego.....	11
1.2 Opis problemu zdrowotnego	11
1.1.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)	11
1.1.2 Epidemiologia	11
1.1.3 Etiologia i patofizjologia	13
1.1.4 Objawy	14
1.1.5 Rozpoznanie	15
1.1.6 Przebieg naturalny.....	15
1.1.7 Powikłania	16
1.1.8 Leczenie.....	17
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	23
1.4 Liczebność populacji docelowej	25
1.5 Obecna praktyka kliniczna oraz niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w leczeniu cukrzycy typu 2	32
1.6 Opis ocenianej interwencji – Forxiga®	37
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne	37
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna	37
1.6.3 Kod ATC	37
1.6.4 Dostępne preparaty	37
1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.....	37
1.6.6 Wskazania.....	41
1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania	41
1.6.8 Przeciwwskazania	42
1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	43
1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację	46
1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	47
1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.....	48
1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	48
1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2	49

1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny dapagliflozyny	50
1.9	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny dapagliflozyny	59
1.10	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania produktu Forxiga®	61
1.11	Zakres analiz.....	62
1.11.1	Analiza efektywności klinicznej	62
1.11.2	Analiza ekonomiczna	63
1.11.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	65
2	Piśmiennictwo	66
3	Załączniki.....	72
3.1	Opis komparatorów	73
3.1.1	Opis komparatora – Metformax 1000® (metformina)	73
3.1.2	Opis komparatora – Amaryl 2® (glimepiryd).....	76
3.1.3	Opis komparatora – Diabrezide® (gliklazyd)	79
3.1.4	Opis komparatora – Glipizide BP® (glipizyd).....	81
3.1.5	Opis komparatora – Galvus® (wildagliptyna).....	84
3.1.6	Opis komparatora – Januvia® (sitagliptyna).....	87
3.1.7	Opis komparatora – Onglyza® (saksagliptyna).....	91
3.2	Wkład autorów w opracowanie raportu	94
3.3	Spis tabel.....	95
3.4	Spis wykresów	96

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2

Opis problemu zdrowotnego

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną, charakteryzującą się hiperglikemią spowodowaną defektem wydzielania i/lub działania insuliny, która może prowadzić do uszkodzenia różnych narządów (SPTD 2012). Najczęstszą formą cukrzycy jest cukrzyca typu 2 (DM2, z ang. *Diabetes Mellitus Type 2*).

Chorobowość na DM2 wzrasta wraz z wiekiem, zwłaszcza między 40. a 60. r.ż. Wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy wynosi średnio 3,5%. Wskaźnik częstości DM2 standaryzowany dla całej populacji Polskiej wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową, a liczbowo odpowiada to ponad 2 milionom osób chorujących na tę postać cukrzycy. Aktualna zapadalność (na 100 tysięcy osób na rok) określana jest na poziomie około 200 (Sieradzki 2012).

U ponad połowy osób z cukrzycą objawy nie występują. Oznaki wskazujące na możliwość wystąpienia cukrzycy obejmują: zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych. Wczesne rozpoznawanie oraz szybkie wdrożenie leczenia jest istotnym czynnikiem w zapobieganiu powikłań cukrzycy. Chorobę rozpoznaje się na podstawie 3 wyników: 1) przy charakterystycznych objawach hiperglikemii (np. wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie), gdy stężenie glukozy w cytoplazmie jest większe lub równe 200 mg/dl (11,1 mmol/l); w przypadku, gdy stężenie jest

< 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l) należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej; 2) przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l) glikemię na czczo należy oznaczyć 2-krotnie w kolejnych dniach, a wynikiem wskazującym na cukrzycę jest glikemia dwukrotnie większa lub równa 126 mg/dl (7,0 mmol/l); w sytuacji, gdy jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), a także wówczas, gdy przy glikemii poniżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l) istnieje uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy i cukrzycy, wskazane jest przeprowadzenie doustnego testu tolerancji glukozy; 3) gdy stężenie glukozy w drugiej godzinie OGTT jest większe lub równe 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (Gódziejewska-Zawada 2008, Sieradzki 2012, SPTD 2012).

Niewyrównanie metaboliczne w przebiegu cukrzycy stanowi przyczyną szybszego rozwoju przewlekłych powikłań: ostrych (kwasica i śpiączka ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny, kwasica mleczanowa, hipoglikemia polekowa) i przewlekłych (powikłania oczne: retinopatia cukrzycowa, porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma i jaskra wtórna krwotoczna; nefropatia cukrzycowa, neuropatia cukrzycowa, zespół stopy cukrzycowej, powikłania makroangiopatyczne, zmiany skórne, zmiany stawowe, zmiany kostne, zaburzenia psychologiczne i psychiczne) (Sieradzki 2012).

Terapia DM2 musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne tego typu cukrzycy oraz powinna być progresywna i dostosowana etapami do rozwoju choroby (SPTD 2012). Integralną część poprawnego leczenia cukrzycy stanowi monitorowanie i retrospektywna ocena glikemii (samokontrola glikemii z użyciem glukometrów, oznaczenie hemoglobiny glikowanej [HbA1c]). Celem terapii cukrzycy typu 2 w zakresie glikemii jest osiągnięcie kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej, wynoszącego: $\leq 7\%$ lub $\leq 6,5\%$ w przypadku DM2 krótkotrwałej (SPTD 2012).

W cukrzycy typu 2 podstawowym zadaniem jest nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także redukcja nadmiaru masy ciała i jej utrzymanie. Większość chorych na cukrzycę typu 2 ma znaczną nadwagę i nie ma wątpliwości, że otyłość odgrywa istotną rolę w patofizjologii tej choroby. Niekorzystny wpływ nadmiernej masy ciała na wyrównanie glikemii wiąże się ze zwiększeniem insulinooporności, zwłaszcza jeżeli występuje otyłość trzewna. Ponadto, u tych chorych na cukrzycę, u których występuje nadwaga, stwierdza się częstsze występowanie innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia profilu lipidowego (*Andre 2000*)

Głównym celem leczenia jest optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych poprzez redukcję wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. U chorych z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym i bez powikłań narządowych nadciśnienia wskazane jest podjęcie próby uzyskania ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg. U pacjentów z towarzyszącą nefropatią zaleca się redukcję wartości ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg, ze względu na możliwość osiągnięcia dodatkowego efektu nefroprotektoryjnego (*SPTD 2012*).

W leczeniu cukrzycy typu 2, poza dietą i wysiłkiem fizycznym, wyróżnia się leczenie farmakologiczne, a w przypadku niewystarczającego wyrównania cukrzycy podczas terapii doustnej – insulinoterapię (*Godziejewska-Zawada 2008*). Dieta w DM2 ma na celu nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także redukcję masy ciała (*SPTD 2012*). W farmakoterapii ze względu na mechanizm działania doustne leki przeciw cukrzycowe można podzielić na 3 grupy: 1) zwiększające wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny endogennej (pochodne biguanidów i tiazolidinediony); 2) pobudzające wydzielanie insuliny (pochodne sulfonilomocznika, glinidy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 oraz agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1); 3) hamujące wchłanianie węglowodanów w przewodzie pokarmowym (inhibitory α -glukozydazy) (*Luźniak 2009, Sieradzki 2012*).

Definicja populacji docelowej

[Redacted text block]

Obecna praktyka kliniczna

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) leczenie cukrzycy typu 2 składa się z czterech etapów: 1) modyfikacja stylu życia; 2) terapia doustna skojarzona; 3) insulinoterapia prosta; 4) insulinoterapia złożona (*SPTD 2012*). Modyfikacja stylu życia znajduje zastosowanie na każdym etapie leczenia, natomiast leczenie farmakologiczne jest stopniowo intensyfikowane, od stosowania metforminy w monoterapii, przez skojarzone leczenie metforminy z pochodnymi sulfonilomocznika, do iniekcji podskórnych insuliny.

Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych na DM2

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych pełnotekstowych wytycznych lub rekomendacji klinicznych, w których przedstawiono by informacje na temat ocenianego leku lub grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), do której dapagliflozyna należy.

Aktualizacja wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego jest planowana na pierwszy kwartał 2013 roku.

Interwencja - dapagliflozyna

Dapagliflozyna jest bardzo silnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 sodowo-glukozowego (SGLT2).

Preparat Forxiga (dapagliflozyna) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii europejskiej 12 listopada 2012 roku.

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.

Dobór komparatorów celem porównawczej oceny dapagliflozyny

[Redacted text]

Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny dapagliflozyny

Za główny punkt końcowy przyjęto ocenę kontroli glikemii (oznaczenie hemoglobiny glikowanej HbA1c, a dodatkowo stężenia glukozy w osoczu na czczo). Ponadto analizowano ocenę zmian masy ciała, ciśnienia krwi, parametrów laboratoryjnych, częstości występowania przypadków hipoglikemii oraz jakości życia i bezpieczeństwo. Podstawową jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*).

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Wykaz skrótów

ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARB	antagoniści receptora angiotensyny II (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
AST	aminotransferaza asparaginowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under Curve</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CrCl	klirens kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
DM2	cukrzyca typu 2 (z ang. <i>Diabetes Mellitus Type 2</i>)
DPP-4	inhibitory peptydazy dipeptydowej IV (z ang. <i>Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors</i>)
eGFR	estymowany współczynnik przesączania komórkowego (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FPG	stężenie glukozy w osoczu na czczo (z ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>Glomerular Filtration Rates</i>)
GGN	górną granicę normy
GIP	glukozależny polipeptyd insulinotropowy (z ang. <i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>)
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1 (z ang. <i>Glucagon-Like Peptide 1</i>)
Hb	hemoglobina
HbA1c	hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotien</i>)
HOMA beta-cell	wskaźnik modelu homeostazy dotyczący funkcji komórek β trzustki (z ang. <i>Homeostasis Model Assessment-β Cell Function</i>)
IGF-1	czynnik wzrostu insulinopodobny (z ang. <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>)
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NPH	insulina NPH (z ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (z ang. <i>Oral Glucose-Tolerance Test</i>)
PEDF	czynnik pochodzący z nabłonka barwnikowego siatkówki (z ang. <i>Pigment Epithelium Derived Factor</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTH	parathormon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)



SGLT1	inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 1 (z ang. <i>Sodium Glucose Co-Transporter Type 1</i>)
SGLT2	inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (z ang. <i>Sodium Glucose Co-Transporter Type 2</i>)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WOBASZ	Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w populacji dorosłych chorych ze współistniejącą otyłością i nadciśnieniem, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.1.1 Cukrzyca typu 2 (ICD-10: E11)

Cukrzycą nazywa się grupę chorób metabolicznych, których cechą charakterystyczną jest występowanie hiperglikemii spowodowanej defektem wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzeń, niewydolności i zaburzeń czynności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (SPTD 2012). Najczęstszą formą cukrzycy jest cukrzyca typu 2 (DM2, z ang. *Diabetes Mellitus Type 2*) – należąca do najbardziej rozpowszechnionych chorób przewlekłych (Matecki 2007). Jest to schorzenie wielogenowe, w którym poza czynnikami genetycznymi, dużą rolę odgrywają czynniki środowiskowe. Aktualnie uważa się, że część genów odpowiedzialnych za DM2 może być aktywowana przez czynniki środowiskowe (Godziejewska-Zawada 2008). Cukrzyca typu 2 związana jest ściśle z otyłością i nadwagą, i charakteryzuje się niezdolnością do odpowiedniej regulacji poziomu glukozy we krwi (Yates 2009). Poza triumwiratem podstawowych wad wynikających z DM2 (zaangażowanie komórek β trzustki, mięśni i wątroby), wyróżnia się również inne defekty: hiperglukagonomę, przyspieszone opróżnianie żołądka i oporność na inkretyny lub ich niedobór (Davidson 2009).

1.1.2 Epidemiologia

Wiele badań wskazuje na rosnącą gwałtownie liczbę chorych na cukrzycę (Luźniak 2009). Ma na to wpływ wiele czynników, między innymi starzenie się populacji oraz zmiany stylu życia, zwłaszcza zmiany dietetyczne: łatwa dostępność pokarmów bogatych w tłuszcz i węglowodany proste (Godziejewska-Zawada 2008). Chorobowość na DM2 wzrasta wraz z wiekiem, ulegając zwielokrotnieniu między 40. a 60. rokiem życia (Matecki 2007, Polakowska 2011). Globalnie przewiduje się, że chorobowość związana z cukrzycą, w której od 90% do 95% stanowi DM2, wzrośnie z poziomu 171 milionów chorych w 2000 roku do 366 milionów pacjentów w roku 2030 – wg danych WHO liczba chorych na cukrzycę w Polsce będzie się wtedy zawierać w zakresie 2,2-2,5 mln (Davidson 2009, Polakowska 2011). W Polsce wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy typu 2 w roku 2002 wynosił 4-7% w populacji wielkomięskiej i 2-4% dla pozostałej ludności. Średnio, aktualnie wynosi on 3,5% (wg

WHO) – jest to wartość zbliżona do tej w większości krajów europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych, gdzie mieści się ona w granicach odpowiednio między 2-6% i 2-4% (Nowakowski 2002, Sieradzki 2012). Wskaźnik częstości DM2 standaryzowany dla całej populacji Polskiej wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową, a liczbowo odpowiada to ponad 2 milionom osób chorujących na tę postać cukrzycy. W poniższej tabeli zestawiono liczbowe dane dotyczące występowania cukrzycy typu 2 w różnych krajach (Chojnowski 2009).

Tabela 1. Liczba chorych z cukrzycą typu 2 w poszczególnych krajach (Chojnowski 2009).

Kraj	Szacunkowe liczby bezwzględne (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

Aktualna zapadalność (na 100 tysięcy osób na rok) określana jest na poziomie około 200 (Sieradzki 2012). W najnowszym badaniu WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności) wykazano, że cukrzyca występowała u 6,8% osób z reprezentatywnej dla populacji polskiej grupy pacjentów w wieku od 20 do 74 lat. Odnotowano także nieco wyższą zapadalność w podgrupie mężczyzn w porównaniu do podgrupy kobiet, odpowiednio 7,4% vs 6,2%. W badaniu stwierdzono, że zapadalność na cukrzycę w Polsce jest porównywalna do średnich wartości tego parametru na świecie. Dodatkowo szacuje się, że około 10% populacji polskiej można zaliczyć do tzw. stanu przedcukrzycowego o podobnym znaczeniu patogennym, jak cukrzyca (Korzeniowska 2008, Polakowska 2011).

Z kolei wskaźnik umieralności mieści się w zakresie od 13 do 14 na 100 tysięcy – na przełomie lat kształtował się on następująco: w 1990 roku wynosił 15,2 na 100 tysięcy, w 1995 roku 13,0 na 100

tysięcy, a w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy. W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat umieralności na cukrzycę na świecie w odniesieniu do Polski (Chojnowski 2009).

Tabela 2. Umieralność na cukrzycę na świecie (Chojnowski 2009).

Kraj	Szacunkowe liczby bezwzględne (U/100000)
Kanada	14,9
Stany Zjednoczone	16,7
Chiny	6,2
Japonia	7,9
Izrael	14,7
Australia	12,8
Austria	15,7
Dania	16,1
Finlandia	8,6
Malta	30,8
Niemcy	16,4
Polska	12,2
Szwecja	16,7
Wielka Brytania	13,3
Rosja	4,2
Portoryko	42,6

1.1.3 Etiologia i patofizjologia

Cukrzyca typu 2 stanowi jeden z czterech typów etologicznych cukrzycy. Ogólnie może ona występować w różnych stadiach klinicznych: od normoglikemii, przez stan przedcukrzycowy do cukrzycy niewymagającej stosowania insuliny do wyrównania, wymagającej stosowania insuliny do wyrównania lub wymagającej insuliny do przeżycia (Godziejewska-Zawada 2008). Dwoma podstawowymi mechanizmami prowadzącymi do hiperglikemii wynikającej ze względnego niedoboru insuliny są: upośledzenie wydzielania tego hormonu oraz obniżona wrażliwość na insulinę (Matecki 2007). Cukrzyca typu 2 związana jest klasycznie z insulinoopornością, jednakże w wielu populacjach istotna jest również utrata funkcjonalności komórek β trzustki (Nussey 2001). Za czynniki powiązane z insulinoopornością uważa się postępującą wraz z wiekiem akumulację trzewnej tkanki tłuszczowej oraz zmniej-

szenie aktywności fizycznej. Na poziomie komórkowym wyróżnia się następujące mechanizmy: akumulacja lipidów w miocytach, spadek stężenia adipokiny zwiększających wrażliwość na insulinę oraz wzrost stężenia leptyn i cytokin prozapalnych (Małeckie 2007). Deficyty hormonalne w DM2 wiążą się też z nieprawidłowościami w wydzielaniu przez komórki trzustki amyliny, glukagonu przez komórki α trzustki oraz hormonu inkretynowego GLP-1 i glukozozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP). Dodatkowo w patogenezie cukrzycy obserwuje się także przyspieszoną lipolizę, hiperglukagonomię oraz oporność na inkretyny lub ich niedobór. Również odsetek produkowanej przez komórki bazalne wątroby glukozy jest znacząco podwyższony, co przekłada się na wzrost stężenia glukagonu w osoczu na czczo (Davidson 2009).

Aktualnie rozważane są różne hipotezy dotyczące rozwoju DM2, w tym:

- hipoteza „oszczędnego genotypu” – mówi o tym, że cechy genetyczne niektórych populacji, które miały wpływ na przeżycie w warunkach ograniczonego dostępu do pokarmu, stały się szkodliwe i predysponują do rozwoju cukrzycy z uwagi na obfitą podaż pożywienia i zmniejszenie aktywności fizycznej;
- hipoteza „płodowa” – zakłada, że zmniejszenie liczby komórek β trzustki oraz insulinooporność mięśni szkieletowych jest wynikiem niedożywienia w okresie życia płodowego (Korzeniowska 2008).

1.1.4 Objawy

U ponad połowy osób z cukrzycą objawy nie występują. Oznaki wskazujące na możliwość wystąpienia cukrzycy obejmują: zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych. Dodatkowo cukrzyca może wystąpić u osób z następujących grup ryzyka:

- nadwaga lub otyłość ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ i/lub obwód w talii $> 80 \text{ cm}$ dla kobiet lub $> 94 \text{ cm}$ dla mężczyzn);
- cukrzyca występująca w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo);
- osoby mało aktywne fizycznie;
- grupy środowiskowe lub etniczne częściej narażone na cukrzycę;
- osoby, u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo – $100\text{-}125 \text{ mg/dl}$ [$5,6\text{-}6,9 \text{ mmol/l}$] i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy: glikemia $140\text{-}199 \text{ mg/dl}$ [$7,8\text{-}11 \text{ mmol/l}$]);
- przebyta cukrzyca ciążowa;
- kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała $> 4 \text{ kg}$;

- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mmHg);
- hiperlipidemia [stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) i/lub trójglicerydów > 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l)];
- zespół policystycznych jajników;
- choroba układu sercowo-naczyniowego (SPTD 2012).

1.1.5 Rozpoznanie

Wczesne rozpoznawanie oraz szybkie wdrożenie leczenia jest istotnym czynnikiem w zapobieganiu powikłań cukrzycy. Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy przy braku czynników ryzyka wykonuje się u osób powyżej 45 roku życia raz na trzy lata, natomiast w wyżej wymienionych grupach ryzyka co roku, niezależnie od wieku (Godziejewska-Zawada 2008). W przypadku cukrzycy typu 2 badania przesiewowe przeprowadza się z wykorzystaniem oznaczania glikemii na czczo (FGP, z ang. *fasting plasma glucose*) lub doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, z ang. *oral glucose tolerance test*) z użyciem 75 g glukozy rozpuszczonej w 250 ml wody (SPTD 2012). Cukrzycę rozpoznaje się na podstawie 3 wyników:

- przy charakterystycznych objawach hiperglikemii (np. wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie), gdy stężenie glukozy w cytoplazmie jest większe lub równe 200 mg/dl (11,1 mmol/l); w przypadku, gdy stężenie jest < 200 mg/dl ($< 11,1$ mmol/l) należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej;
- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl ($< 11,1$ mmol/l) glikemię na czczo należy oznaczyć 2-krotnie w kolejnych dniach, a wynikiem wskazującym na cukrzycę jest glikemia dwukrotnie większa lub równa 126 mg/dl (7,0 mmol/l); w sytuacji, gdy jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), a także wówczas, gdy przy glikemii poniżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l) istnieje uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy i cukrzycy, wskazane jest przeprowadzenie doustnego testu tolerancji glukozy;
- gdy stężenie glukozy w drugiej godzinie OGTT jest większe lub równe 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (Godziejewska-Zawada 2008, Sieradzki 2012, SPTD 2012).

1.1.6 Przebieg naturalny

DM2 jest schorzeniem o bardzo dynamicznie zmieniającym się przebiegu – od dominującej insulinooporności, przez kompensacyjną hiperinsulinemię, aż do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . Na początku rozwoju choroby zmniejszoną wrażliwość na insulinę kompensuje intensywniejsze jej wydzielanie przez komórki β . W przypadku współwystępowania uwarunkowanego wiel o-

genowo defektu wydzielania insuliny szybko dochodzi również do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Gdy sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, hiperinsulinomia może utrzymywać się długo, ale w konsekwencji także sprzyjać postępowi miażdżycy. W momencie wyczerpywania się rezerw wydzielniczych komórek β , poza lekami poprawiającymi insulinowrażliwość, wdraża się leki pobudzające wydzielanie insuliny. Dalsza degradacja rezerw komórek β prowadzi jednak do nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymaga rozpoczęcia leczenia insuliną (Sieradzki 2012).

1.1.7 Powikłania

Niewyrównanie metaboliczne w przebiegu cukrzycy stanowi przyczyną szybszego rozwoju przewlekłych powikłań. Do powikłań cukrzycy należą:

- ostre powikłania cukrzycy:
 - kwasica i śpiączka ketonowa – zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znacznego niedoboru insuliny; cechą charakterystyczną jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu;
 - zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny; rozwija się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, głównie pod wpływem czynnika wywołującego; charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem;
 - kwasica mleczanowa – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy $> 5 \text{ mmol/l}$ – rozwija się na skutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy;
 - hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii $< 3,0 \text{ mmol/l}$, niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze $5,6 \text{ mmol/l}$, ale gwałtownie się zmniejszyła;
- przewlekłe powikłania cukrzycy – w powikłaniach tych istotną rolę mogą odgrywać makroangiopatia (nadciśnienie tętnicze w retinopatii cukrzycowej i nefropatii) i pierwotne zmiany metaboliczne (w neuropatii i zaćmie cukrzycowej), ale także zaburzenia małych naczyń dotyczące całego ustroju; należą do nich:
 - powikłania oczne:

- retinopatia cukrzycowa – podstawową przyczyną jest hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze, do tego dochodzą także procesy prowadzące do nasilenia stresu oksydacyjnego i nadmierne wytwarzania czynników wzrostowych, takich jak IGF-1, VEGF i PEDF;
- inne powikłania oczne: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma i jaskra wtórna krwotoczna;
- nefropatia cukrzycowa – czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii;
- neuropatia cukrzycowa – najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy: u 25% chorych występują objawy podmiotowe, natomiast w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50% chorych, zaś w badaniu neurofizjologicznym u 90%;
- zespół stopy cukrzycowej – owrzodzenie lub zniszczenia tkanek głębokich stopy oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania;
- powikłania makroangiopatyczne – znaczne przyspieszenie rozwoju miażdżycy, a także ryzyko występowania zaburzeń lipidowych, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, niedokrwienia kończyn dolnych czy nadciśnienia tętniczego;
- zmiany skórne obejmujące zmiany zanikowe skóry, pęcherzycę cukrzycową, tłuszczowate obumierania skóry, rumieniec cukrzycowy, plamicę cukrzycową, cukrzycową twardzinę obrzękową, zakażenia skóry, złogi lipidowe i rogowacenie ciemne;
- zmiany stawowe: zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropatia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena i staw Charcota (neuroosteoartropatia);
- zmiany kostne: osteopenia osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa;
- zaburzenia psychologiczne i psychiczne – najczęściej występują depresja i nerwica lękowa (Sieradzki 2012).

1.1.8 Leczenie

Terapia DM2 musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne tego typu cukrzycy oraz powinna być progresywna i dostosowana etapami do rozwoju choroby (SPTD 2012).

Integralną część poprawnego leczenia cukrzycy stanowi monitorowanie i retrospektywna ocena glikemii. Pierwszym elementem monitorowania jest samokontrola glikemii z użyciem glukometrów. Ponadto stosuje się również oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c), które odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 60% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem ozna-

czeń. Celem terapii cukrzycy typu 2 w zakresie glikemii jest osiągnięcie kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej, wynoszącego: $\leq 7\%$ lub $\leq 6,5\%$ w przypadku DM2 krótkotrwałej (*SPTD 2012*).

W cukrzycy typu 2 podstawowym zadaniem jest nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także redukcja nadmiaru masy ciała i utrzymanie pożądanej masy ciała chorego.

Celem leczenia jest optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych poprzez redukcję wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. U chorych z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym i bez powikłań narządowych nadciśnienia wskazane jest podjęcie próby uzyskania ciśnienia tętniczego $< 130/80$ mm Hg. U pacjentów z towarzyszącą nefropatią zaleca się redukcję wartości ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg, ze względu na możliwość osiągnięcia dodatkowego efektu nefroprotekcijnego (*SPTD 2012*).

Większość chorych na cukrzycę typu 2 ma znaczną nadwagę i nie ma wątpliwości, że otyłość odgrywa istotną rolę w patofizjologii tej choroby. Niekorzystny wpływ nadmiernej masy ciała na wyrównanie glikemii wiąże się ze zwiększeniem insulinooporności, zwłaszcza jeżeli występuje otyłość trzewna. Ponadto, u tych chorych na cukrzycę, u których występuje nadwaga, stwierdza się częstsze występowanie innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia profilu lipidowego. Zmniejszenie masy ciała powinno stanowić istotny cel leczenia każdego chorego na cukrzycę typu 2 z nadwagą, ponieważ prowadzi to do poprawy rokowania (*Andre 2000*)

W leczeniu cukrzycy typu 2, poza dietą i wysiłkiem fizycznym, wyróżnia się leczenie farmakologiczne, a w przypadku niewystarczającego wyrównania cukrzycy podczas terapii doustnej – insulinoterapię (*Godziejewska-Zawada 2008*). Dieta w DM2 ma na celu nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także redukcję masy ciała (*SPTD 2012*). W farmakoterapii ze względu na mechanizm działania doustne leki przeciwcukrzycowe można podzielić na 3 grupy:

- zwiększające wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny endogennej (pochodne biguanidów i tiazolidinediony);
- pobudzające wydzielanie insuliny (pochodne sulfonilomocznika, glinidy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 oraz agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1);
- hamujące wchłanianie węglowodanów w przewodzie pokarmowym (inhibitory α -glukozydaz) (*Luźniak 2009, Sieradzki 2012*).

1.1.8.1 *Biguanidy i tiazolidinediony*

Jedyną obecnie stosowaną pochodną biguanidów jest metformina. Zmniejsza ona wątrobową produkcję glukozy i zwiększa wiązanie glukozy w tkankach docelowych, co skutkuje zmniejszeniem insulinooporności i zapotrzebowania na insulinę. Dodatkowo potwierdzono jej właściwości przeciwzapalne i kardioprotekcyjne – metformina oddziałuje na lipidy i fibryrolizę oraz zmniejsza stężenie białka C-reaktywnego u chorych na cukrzycę typu 2. Wykorzystanie metforminy wiąże się z działaniami niepożądanymi głównie ze strony układu pokarmowego, a przed wdrożeniem jej do leczenia konieczna jest diagnostyka pacjenta pod kątem schorzeń będących przeciwwskazaniami do jej stosowania (Godziejewska-Zawada 2008). W przypadku tiazolidinedionów, mechanizm ich działania polega na tworzeniu aktywnego kompleksu z jądrowymi receptorami, który wchodzi w reakcję z określonym odcinkiem kwasu DNA i zmienia transkrypcję genów kodujących wpływ insuliny na różne enzymy związane z przemianą lipidów. Efektem działania jest zwiększenie odpowiedzi regulacyjnej insuliny w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśniach i wątrobie, zmniejszenie oporności na insulinę i insulinemii oraz poprawa profilu lipidowego. Głównym odnotowywanym działaniem niepożądanym jest niedokrwistość i nasilenie retencji płynów. Wstępne doniesienia o zwiększaniu częstości zgonów i zawałów serca znalazły swoje odzwierciedlenie w wytycznych leczenia DM2, gdzie ta grupa leków została uznana za niebezpieczną i o słabej udokumentowanej skuteczności (Luźniak 2009, Nathan 2009).

1.1.8.2 *Pochodne sulfonilomocznika, glinidy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 oraz agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1*

Najczęściej stosowanymi pochodnymi sulfonilomocznika są gliklazyd, glipizyd, glimepiryd i glikwidon. Ich działanie polega na łączeniu się ze swoistymi receptorami błonowymi (SUR1), które znajdują się wokół ATP-zależnych kanałów potasowych na komórkach wysp trzustkowych oraz komórkach α trzustki i miocytach. Połączenie to skutkuje otwarciem kanałów wapniowych, aktywacją dalszych białek i w rezultacie wzrostem wydzielania insuliny. Podobny mechanizm działania komórkowego wykazują glinidy. Do 2009 roku w Polsce zarejestrowane były dwa preparaty z tej grupy – repaglinid i nateglinid, jednak w 2010 roku z rynku w Europie wycofano repaglinid. Preparaty z tej grupy mają szczególne znaczenie w obniżaniu glikemii poposiłkowej (Luźniak 2009, Sieradzki 2012). Natomiast inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) są całkiem nową grupą leków przeciwcukrzycowych. Utrzymanie prawidłowych wartości stężenia glukozy we krwi po posiłku na skutek ich zastosowania związane jest z wydłużaniem przez nie czasu działania endogennych inkretyn GLP-1 i GIP – hamujących poposiłkowe wydzielanie glukagonu i pobudzających wydzielanie insuliny. Do inhibitorów DPP-4 należą: sitagliptyna, wildagliptyna i saksagliptyna. Ostatnią grupą leków działających na układ inkretynowy są agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1. Ich działanie polega na zmniejszaniu stężenia glukozy we krwi poprzez aktywację receptora GLP-1, co skutkuje zwiększeniem zależnego od

glukozy wydzielania insuliny. Grupa ta obejmuje eksenatyd i liraglutyd (*Godziejewska-Zawada 2008, Sieradzki 2012*).

1.1.8.3 Inhibitory α -glukozydaz

Inhibitorem α -glukozydazy jelitowej jest akarboza. Działanie leku powoduje spowolnienie i zmniejszenie wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego, czego efektem jest zmniejszenie hiperglikemii poposiłkowej i insulinemii oraz redukcja syntezy trójglicerydów. Szczególnym wskazaniem do terapii akarbozą są pacjenci z cukrzycą typu 2 skojarzoną z otyłością, a także chorzy spożywający posiłki bogato-węglowodanowe. Według najnowszych badań lek ma nie tylko zapobiegać objawom cukrzycy, ale także zmniejszać częstość epizodów sercowo-naczyniowych (*Godziejewska-Zawada 2008, Sieradzki 2012*).

1.1.8.4 Insulinoterapia

Podawanie insuliny w cukrzycy typu 2 rozpoczynamy w momencie, gdy maksymalne dawki dwóch lub trzech leków doustnych lub leczenie metforminą wraz z terapią behawioralną nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii (*Godziejewska-Zawada 2008*). Szczegółowe wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii w DM2:

- wtórną nieskuteczność leków doustnych (HbA1c > 7% pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej);
- przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie);
- leczenie czasowe:
 - świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią (> 16,7 mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi;
 - opanowanie glukotoksyczności;
 - ostry zespół wieńcowy, zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej;
 - udar mózgu;
 - ostre stany zapalne, urazy i inne stany naglące;
 - kortykoterapia;
 - zabieg operacyjny;
 - ciąża (*Sieradzki 2012*).

W terapii można stosować insulinę ludzką lub analogi insuliny, które są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Obecnie na polskim rynku można wyróżnić 3 bardzo szybko działające analogi insuliny (aspart, glulizyna i lispro), insulinę krótko działającą (neutralna), insulinę średnio długo działa-

jąca (izofanowa, NPH) oraz dwa analogi długo działające glargina (bezszczytowa) i detemir, podawane jako insuliny bazalne. Ponadto występują również insuliny złożone (tzw. mieszanki insulinowe), które zawierają różne rodzaje insuliny, osiągających szczyt swojego działania w różnym czasie, co powoduje, że pojedyncze wstrzyknięcie prowadzi do 2 szczytów stężenia insuliny we krwi. Wyróżnia się mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu (skutkuje to wydłużeniem czasu jego działania) oraz mieszaniny krótko działających insuliny ludzkiej z ludzką insuliną izofanową o pośrednim czasie działania (*Godziejewska-Zawada 2008, Sieradzki 2012*).

Insulinoterapię dzieli się na prostą i złożoną – w pierwszej stosuje się skojarzenie lekami doustnymi (najczęściej metforminą) i insuliną podstawową, a w drugiej mieszanki insulinowe oraz intensyfikację poprzez zwielokrotnienie wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. Ponadto przeprowadza się także modyfikacje czasu podania i dawki insuliny w zależności od pory i składu posiłku oraz planowanego wysiłku fizycznego lub stosuje się także osobiste pompy insulinowe podające insulinę krótko działającą lub analog szybko działający w ciągłym wlewie podskórnym (*Sieradzki 2012*).

1.1.8.5 Schemat leczenia cukrzycy typu 2

Początkowo leczenie DM2 obejmuje monoterapię. Polega ona na zmianie stylu życia (zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności fizycznej) w połączeniu z metforminą lub u osób bez nadwagi z zachowaną prawidłową funkcją komórek β bądź chorych z nietolerancją metforminy – pochodnymi sulfonylomocznika. W drugiej fazie leczenia następuje skojarzenie różnego rodzaju leków doustnych z metforminą:

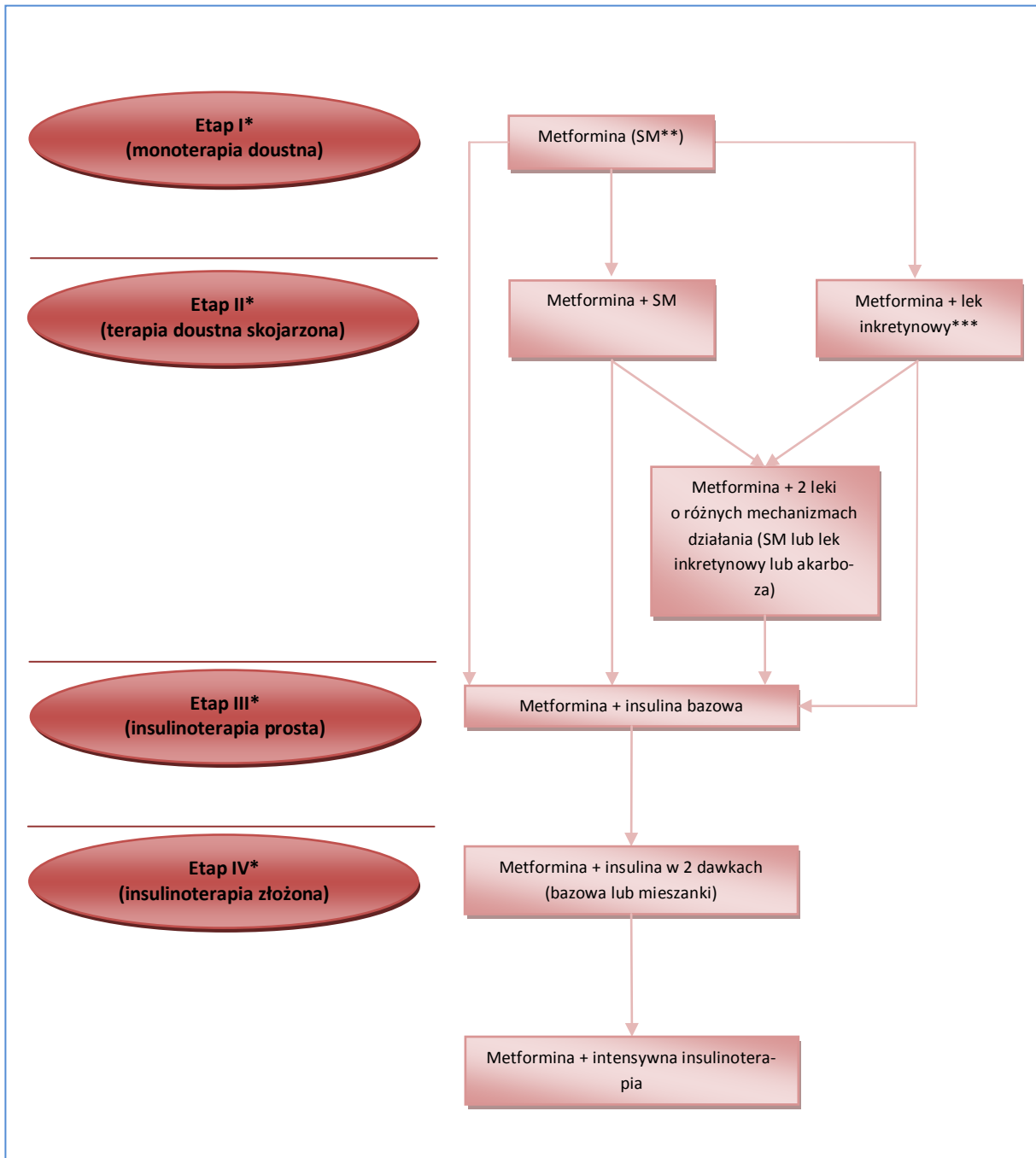
- dołączenie pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DDP-4 lub agonisty receptora GLP-1);
- dołączeniu dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (na tym etapie stosuje się pochodne sulfonylomocznika, inhibitory alfa-glukozydazy [akarboza], inhibitory DPP-4 oraz agonistów receptora GLP-1).

Kolejnym krokiem jest insulinoterapia prosta z wykorzystaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy, szczególnie u pacjentów bez redukcji masy ciała. Bezpośrednie przejście z I fazy leczenia do III, a zatem dołączenia do metforminy insuliny bazowej także jest możliwe.

Ostatni etap leczenia DM2 to zastosowanie insulinoterapii złożonej (*Sieradzki 2012, SPTD 2012*).

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat leczenia cukrzycy typu 2.

Wykres 1. Szczegółowy schemat leczenia cukrzycy typu 2 (za SPTD 2012).



* na każdym etapie leczenia zaleca się modyfikację stylu życia;

** rzadko, ewentualnie u osób szczupłych;

*** agonista GLP-1 lub gliptyna;

SM pochodna sulfonilomocznika.

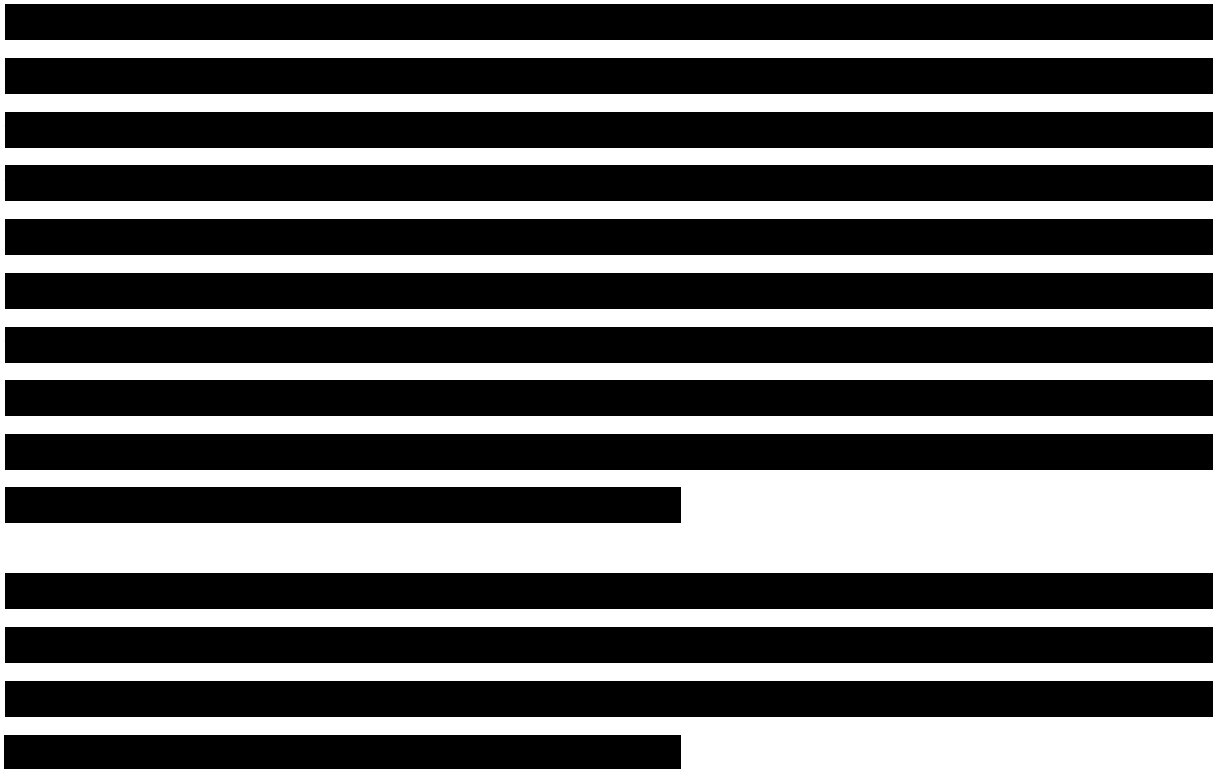


1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Forxiga 2012*, dapagliflozyna jest wskazana 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.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, w przypadku gdy zmiana stylu życia (zmniejszenie masy ciała, wzrost aktywności fizycznej) nie poprawia kontroli glikemii, rozpoczyna się monoterapię. Najczęściej stosowana jest metformina, lub znacznie rzadziej, u osób bez nadwagi z zachowaną prawidłową funkcją komórek β bądź chorych z nietolerancją metforminy – pochodne sulfonilomocznika (*SPTD 2012*).



[REDACTED]

[REDACTED]

1.4 Liczebność populacji docelowej

Na świecie obecnie na cukrzycę choruje według różnych źródeł od 285 do 371 mln osób. Liczba ta stale rośnie i w 2030 roku może wynieść nawet 552 mln osób (*Novonordisk 2012, IDF 2012a*). Obecnie w Polsce na cukrzycę typu 2 choruje około 2 miliony osób, z czego 25% stanowią osoby z jeszcze niewykrytą chorobą (*MZ 2011*). Z kolei w najnowszym raporcie *IDF 2012a* szacuje się liczbę chorych na cukrzycę w Polsce na blisko 3,1 mln osób, przy czym 90% wszystkich przypadków stanowi cukrzyca typu 2 (*Szybiński 2001, IDF 2012a, Novonordisk 2012*). Dane epidemiologiczne pozwalają na określenie takiego wskaźnika jak chorobowość, czyli liczbę przypadków danego schorzenia w odniesieniu do ogólnej populacji.

Prognozuje się, iż w Polsce w ciągu najbliższych 15-20 lat nastąpi podwojenie liczby chorych na cukrzycę (*MZ 2011*). Potwierdzeniem tego jest fakt, że w ostatnich 25 latach obserwowany jest wyraźny wzrost liczby zachorowań na cukrzycę typu 2. Chorobowość w 1986 roku była na poziomie 3,7%, natomiast już w 2000 roku notowany wskaźnik chorobowości był równy 5,37% (*Szurkowska 2001, Pach 2007*).

W związku ze wzrostem liczby zachorowań na cukrzycę i co za tym idzie na cukrzycę typu 2 w ostatnich latach w Polsce przeprowadzono kilka badań mających na celu scharakteryzowanie populacji polskiej z cukrzycą. Poniżej przedstawiono dane na temat częstości zachorowalności zawarte w odnalezionych publikacjach.

W toku przeszukiwań odnaleziono raporty opracowywane przez Międzynarodową Federację Diabetyków (z ang. *International Diabetes Federation, IDF*), dotyczące częstości występowania cukrzycy na świecie i w Europie, w których została wyszczególniona Polska. W raportach wartość chorobowości cukrzycy dla populacji polskiej wynosiła kolejno w 2003 roku 9%, w 2006 – 9,2%, natomiast w 2011 roku wzrosła do 10,6%. W raportach zamieszczono też wartości prognozowane chorobowości w 2025 roku, która wyniesie 11% oraz w 2030 roku równą 12,2% (*IDF 2005, IDF 2008, IDF 2012b*). W badaniu *Wittek 2009* oszacowano chorobowość cukrzycy w Polsce na 6,54% (*Wittek 2009*). Niewiele niższy odsetek chorych na cukrzycę równy 5,3 % został odnotowany przez GUS (*GUS 2011b*). W części badania WOBASZ w 2005 roku, które dotyczyło mieszkańców Warszawy z przedziału wiekowego 20-74 lat, u 5,8% mężczyzn i 9,3% kobiet stwierdzono cukrzycę (*Broda 2010*). Nieco inne wyniki odnoszące się do Warszawy zaprezentowano w badaniu *Pol-MONICA z 2001 roku*, tutaj cukrzycę wykryto kolejno u 12,6% mężczyzn i 9,2% kobiet (*Broda 2010*). Badaniem reprezentatywnym dla całej populacji polskiej było Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności – WOBASZ przeprowadzone w latach 2003-2005. W ramach tego badania zebrano dane dotyczące 14 769 kobiet i mężczyzn.

Wśród osób biorących udział w badaniu stwierdzono występowanie cukrzycy typu 2 u 6,8%, z czego większą częstość występowania zanotowano u mężczyzn (7,4%) niż u kobiet (6,6%) (*Polakowska 2011*).

Odnalezione wartości chorobowości cukrzycy typu 2 w Polsce są nieco niższe, co wynika z faktu, że cukrzyca typu 2 stanowi około 85%-90% wszystkich przypadków cukrzycy (*Nowakowski 2002*). Najstarsze odnalezione dane mówiące o częstości zachorowań na cukrzycę typu 2 pochodzą z 1986 roku, wówczas wartość dla Polski była równa 3,7% (*Pach 2007*), natomiast dla populacji miejskiej na przykładzie Wrocławia dla kobiet wynosiła 5,9%, a dla mężczyzn 6,5% (*Szybiński 1986*). Kolejne dane odnaleziono w publikacji *Adamiec 2004*, autor przywołuje wartość częstości występowania cukrzycy typu 2 równą 6,25% w roku 1989. Według badań własnych *Tatoń 2001* łączny wskaźnik chorobowości w 1997 roku wynosił 6,63%. Zbliżone częstości zachorowań cytuje *Nowakowski 2002* dla populacji wielkomiejskiej z zakresu 4-7% oraz dla pozostałej ludności od 2% do 4%. W publikacji *Kokoszka-Paszkot 2009* chorobowość cukrzycy typu 2 wynosi 1,6-3,7%. Według najnowszych danych chorobowość cukrzycy typu 2 jest równa 1,6-4,7%, średnio 3,5% (*Szczeklik 2012*).

W wyniku przeszukiwań odnaleziono również badania regionalne w Polsce dotyczące częstości zachorowań na cukrzycę typu 2. W badaniu *Fabian 2004* analizowano dokumentację medyczną 27 000 pacjentów w wieku od 0-98 lat zarejestrowanych w Przychodni Medycyny Rodzinnej w Szczecinie w 2002 roku. Częstość występowania cukrzycy w tej populacji wyniosła 3,6%, z czego u 94,4% osób była to cukrzyca typu 2 (*Fabian 2004*). Kolejne badanie mające na celu ocenę występowania cukrzycy typu 2 w populacji wielkomiejskiej w wieku powyżej 35 lat przeprowadzono wśród mieszkańców Łodzi. W badaniu wzięło udział 1 217 kobiet i 801 mężczyzn. Częstość występowania cukrzycy typu 2 w badanej populacji wyniosła 15,7% (*Drzewoski 2001*). Podobne wyniki uzyskano w badaniu populacji reprezentacyjnej dla osób powyżej 35 lat zamieszkujących Lublin i wieś z dawnego województwa lubelskiego. łącznie przebadano 3 782 osoby, z czego 1 809 stanowili mieszkańcy wsi a 1 973 – mieszkańcy Lublina. Cukrzycę typu 2 zdiagnozowano u 17,6% mieszkańców wsi i 14,1% populacji miejskiej (*Łopatyński 2001*). Taki sam wynik dla populacji wiejskiej obszaru lubelskiego zaprezentowano w badaniu *Mardarowicz 2003*, natomiast odsetek cukrzycy typu 2 w Lublinie był niewiele niższy i wynosił 17,2%. W latach 1998-2000 przebadano 3 060 osób wybranych spośród mieszkańców Krakowa. Na podstawie wyników z tego badania obliczono standaryzowany współczynnik chorobowości cukrzycy typu 2 dla Polski, który wyniósł 5,37%, natomiast dla populacji polskiej powyżej 35 roku życia był równy 10,77% (*Szurkowska 2001*). Kolejne badanie obejmowało 1 500 losowo wybranych stałych mieszkańców Wrocławia. Stwierdzono, że u 24% badanej populacji występowała cukrzyca typu 2 (*Adamiec 2004*).

Częstość cukrzycy populacji osób powyżej 65 roku życia jest wyraźnie wyższa i sięga nawet do 25-40%, z czego około 95% przypadków stanowi cukrzyca typu 2 (*Koziarska-Rozciszewska 2005, Borucka 2012*). W publikacji *Borucka 2012* dla populacji polskiej powyżej 65 roku życia częstość zachorowań na cukrzycę jest równa 8,6%. Również w badaniu *Polkowska 2011* zauważono wyraźny wzrost częstości zachorowań na cukrzycę z wiekiem. U mężczyzn w młodym wieku (20-29 lat) chorobowość wyniosła zaledwie 0,7%, natomiast w grupie wiekowej powyżej 60 lat wynosiła już 16,3%. Podobnie przedstawia się to w populacji kobiet, częstość cukrzycy rośnie począwszy od 0,5% w grupie 20-29 lat do 17,8% u kobiet powyżej 60 roku życia (*Polakowska 2001*). W *Tatoń 2001* wskaźnik chorobowości cukrzycy typu 2 dla osób powyżej 70 roku życia był równy 11,1% w 1997 roku.

Szacuje się, że na świecie nawet do 50% chorych na cukrzycę nie wie o swojej chorobie (*IDF 2012a*). Według *Ministerstwa Zdrowia* w Polsce około 25% chorych nie jest świadomych swojej choroby (*MZ 2011*), natomiast w publikacji *Kokoszka-Paszkot 2009* odsetek niewykrytej cukrzycy sięga 40-50%.

W badaniu pilotażowym, prezentującym wyniki dla populacji miejskiej Wrocławia, odsetek osób z nowo zdiagnozowaną cukrzycą wynosił 2,43% dla kobiet, natomiast dla mężczyzn – 3,24% (*Szybiński 1986*). Z kolei w publikacji *Adamiec 2004* opisano populację 1 500 osób w wieku 55-75 lat stale zamieszkujących we Wrocławiu, wybranych za pomocą losowania warstwowego z bazy numerów PESEL. Cukrzycę typu 2 zdiagnozowano po raz pierwszy u 19,3% populacji całkowitej, z czego większość osób była w grupie wiekowej 55-65 lat. Natomiast wcześniej świadomych swojej choroby było zaledwie 4,8% tej populacji. (*Adamiec 2004*). W badaniu *Drzewoski 2001* wcześniej rozpoznaną cukrzycę typu 2 miało 8,9% badanej populacji miejskiej Łodzi, co stanowiło ponad połowę wszystkich chorych zdiagnozowanych w tym badaniu (*Drzewoski 2001*). W *Szurkowska 2001* nowo wykrytą cukrzycę typu 2 stwierdzono u 5,11%, czyli u blisko połowy wszystkich osób z cukrzycą typu 2 z populacji docelowej. W *Łopatyński 2001* w populacji z obszaru lubelskiego cukrzyca typu 2 nieznana wystąpiła u 10,2%, natomiast znana u 5,4% populacji docelowej. Badanie *Mardarowicz 2003* dotyczy populacji zamieszkującej tereny wiejskie obszaru lubelskiego. Cukrzycę typu 2 po raz pierwszy rozpoznano u 12,9% populacji docelowej, co stanowiło aż 74,8% wszystkich przypadków tej choroby. W badaniu *Szurkowska 2006* przeprowadzonym w Krakowie w latach 2004-2005 w populacji docelowej 40 989 osób cukrzycę typu 2 po raz pierwszy zdiagnozowano u 4,5%. W badaniu *Polakowska 2011* u 22% chorych kobiet oraz 33,4% chorych mężczyzn cukrzyca została nowo zdiagnozowana. *Kawalec 2006* cytuje, iż współczynnik chorobowości dla cukrzycy typu 2 niewykrytej w Polsce wynosi 2,55%, co stanowi około 975 000 osób (*Kawalec 2006*).

W badaniu *Sieradzki 2003* wzięto 2 636 osób chorych na cukrzycę typu 2, z czego zaledwie 4,48% osób nie było leczonych. W *Polakowska 2011* spośród 721 osób z już zdiagnozowaną cukrzycą, nie-

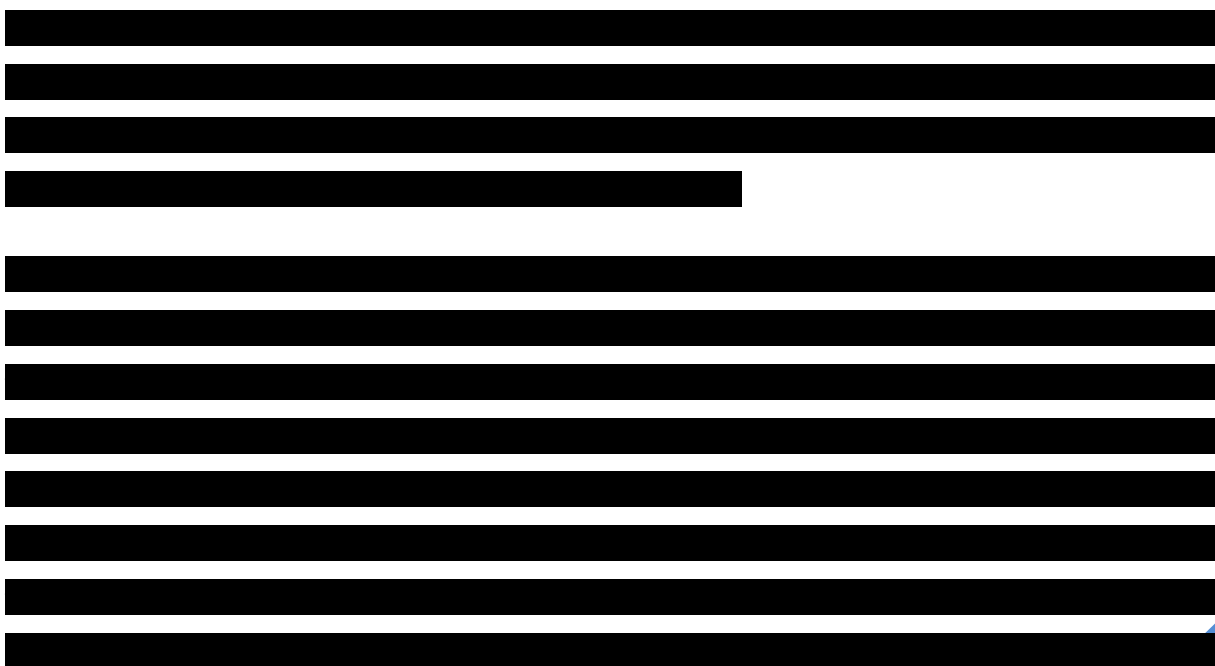
leczonych było 76 mężczyzn oraz 77 kobiet, czyli łącznie leczeni stanowili 78,78%. W publikacji *Witek 2012* przedstawiono dane pochodzące z polskiego rejestru chorych z cukrzycą – chorzy stosujący farmakoterapię stanowili 97,3% grupy 6119 chorych z cukrzycą typu 2.

W publikacji *Grzeszczak 2011* przedstawiono wyniki badania ARETAEUS1, do którego włączono 1 714 chorych na cukrzycę typu 2 (wczesne stadium choroby). Spośród nich 1 150 osób było leczonych przez lekarzy POZ, natomiast 564 było pod opieką diabetologów. W większości pacjentów leczenie rozpoczynano od podania metforminy (49%) lub pochodnych sulfonilomocznika (31,3%). Pozostały odsetek populacji docelowej rozpoczynał leczenie od samej diety (6,5%), terapii skojarzonej metforminy z pochodnymi sulfonilomocznika (7,6%) lub innym sposobem leczenia (5,8%). Kolejne zmiany w leczeniu z reguły polegały na zwiększeniu dawki metforminy lub dodaniu do niej pochodnej sulfonilomocznika (*Grzeszczak 2011*). Z kolei w publikacji *Sieradzki 2003* badaną populację stanowiło 2 636 pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponad połowa chorych, czyli 52,24% było leczonych jednym lekiem doustnym, natomiast 30,99% przyjmowało dwa preparaty doustne, trzy leki doustne stosowało 0,95%, natomiast cztery leki doustne zaledwie 0,04%. Leczenie wyłącznie dietetyczne stosowane było w przypadku 298 pacjentów, czyli 11,31%. Do najczęściej stosowanych pojedynczo leków należał gliklazyd, przyjmowany przez 25,3% oraz metformina stosowana przez 11,15% chorych. Z kolei najczęściej podawaną kombinacją leków była metformina z gliklazydem u 16,73% ogólnej liczby pacjentów (*Sieradzki 2003*). W badaniu *Borucka 2012*, które obejmowało populację 87 osób powyżej 80 roku życia, w momencie przyjęcia do szpitala 9,4% osób stosowało wyłącznie dietę z ograniczeniem cukrów prostych, 22,3% było leczonych doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi, 35,3% przyjmowało insulinę, a u 10,6% stosowano terapię skojarzoną z lekami doustnymi i insuliną. Stosowane leczenie uległo zmianie po pobycie w szpitalu, wówczas dietę z ograniczeniem cukrów prostych zastosowano u 33,3%, insulinoterapię u 47,7%, najmniejszy odsetek był leczony lekami doustnymi przeciwhiperglykemicznymi (10,3%) oraz terapią skojarzoną leków doustnych i insuliny (9,2%). Najczęściej stosowanym lekiem doustnym była metformina (17,2%), nie określono jednak jednoznacznie czy stosowano ją w monoterapii czy w leczeniu skojarzonym. Insulinoterapia w większości było oparta na mieszkankach insulinowych, którymi było leczonych 47 osób (*Borucka 2012*). W badaniu *Gać 2009* wzięło udział 106 osób, z czego 44 osoby miały rozpoznaną i leczoną farmakologicznie cukrzycę typu 2. U wszystkich osób z populacji z cukrzycą typu 2 stosowano leczenie dietetyczne, 63,64% zadeklarowało przyjmowanie leków doustnych, a 75% używało insuliny. Terapii samymi lekami doustnymi było poddane 25% osób, insuliną 36,36%, pozostali pacjenci byli leczeni zarówno lekami doustnymi jak i insuliną (38,64%). Podobną liczebność populacji docelowej przeanalizowano w retrospektywnym, wielośrodkowym badaniu *Kinalska 2004*. W celu przeprowadzenia badania losowo wybrani pacjenci ze stwierdzoną cukrzycą typu 2 oraz lekarze wypełnili ankiety. Na podstawie wyników kwe-

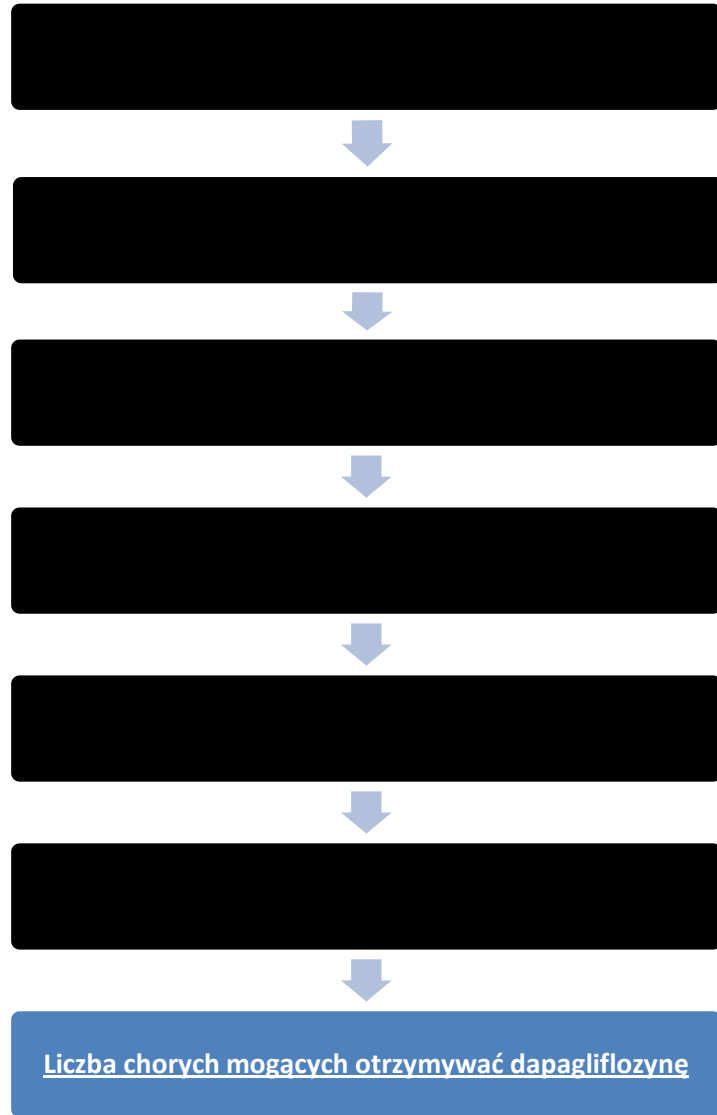


stionariuszy określono, że zaledwie 2,64% populacji docelowej leczona była za pomocą ćwiczeń i diety. Zbliżony odsetek populacji był poddany monoterapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (19,8%) oraz za pomocą terapii skojarzonej leków doustnych (20,46%). Najwięcej osób poddanych zostało insulinoterapii, stanowili oni 23,43% populacji docelowej oraz terapii skojarzonej insuliny i leków przeciwcukrzycowych (33,66%). Na podstawie danych rynkowych w 2009 roku monoterapia lekami doustnymi była zastosowana u 19,1%, natomiast rok później u 25,2% wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2. Monoterapię z wykorzystaniem metforminy zastosowano kolejno u 36,2% oraz 41% w 2009 i 2010 roku (*IMS Prescriber Focus 2010*). W latach 2006-2009 w Polsce został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Chorych Dorosłych na Cukrzycę (*Witek 2012*). Lekarze diabetolodzy z wybranych ośrodków zajmujących się leczeniem cukrzycy w Polsce zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariuszy z pytaniami dotyczącymi wieku, BMI, typu i czasu trwania cukrzycy, rodzaju leczenia hipoglikemizującego, stężenia HbA1c, profilu glikemii, lipidogramu, ciśnienia tętniczego, powikłań cukrzycy, chorób towarzyszących i ich leczenia oraz innych aspektów opieki. Ostatecznie do badania włączono dane z 39 ośrodków dotyczące 7 606 pacjentów, z czego 80,45% (6119) stanowili chorzy z T2DM. Wśród pacjentów z T2DM osoby, które nie były w ogóle leczone stanowiły 0,3%, natomiast osoby które nie stosowały leczenia farmakologicznego, ale przestrzegały diety i/lub wykonywały odpowiednie ćwiczenia fizyczne stanowiły 2,1%. Z kolei pacjenci stosujący doustną terapię hipoglikemizującą stanowili 42,2%, monoterapię insuliną 20,9%, natomiast terapię lekami doustnymi w skojarzeniu z insulinoterapią przyjmowało 34,6% chorych.

W jednej z odnalezionych publikacji (*Kahn 2006*) podano 5-letnie, skumulowane odsetki pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność monoterapii metforminą (21%).



Wykres 2. Sposób określenia populacji docelowej dla dapagliflozyny.



W tabeli poniżej przedstawiono kolejne kroki obliczeń prowadzące do oszacowania populacji docelowej.

Tabela 3. Kalkulacja liczebności populacji docelowej dla terapii dapagliflozyną.

Źródło	Parametr	Wartość parametru	Liczba chorych		
			2014	2015	2016
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]



Źródło	Parametr	Wartość parametru	Liczba chorych		
			2014	2015	2016
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5 Obecna praktyka kliniczna oraz niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w leczeniu cukrzycy typu 2

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych) podczas wieloczynnikowego leczenia cukrzycy typu 2 ma obniżenie hiperglikemii. Redukcja zbyt wysokiego stężenia glukozy we krwi musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 (*SPTD 2012*).

Zgodnie z opinią PTD, leczenie cukrzycy typu 2 składa się z czterech etapów:

- I – obejmuje modyfikację stylu życia (redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d, zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, u osób bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek β albo w przypadku nietolerancji metforminy – pochodne sulfonylomocznika (SM));
- II – to terapia doustna skojarzona, w której do metforminy można dodać pochodną sulfonylomocznika lub lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1) albo zastosować terapię trójlekową polegającą na dołączeniu do metforminy dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4 lub agoniści receptora GLP-1;
- III – stanowi insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długo działający), z możliwością równoczesnego stosowania metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze; w DM2 kryteria wdrożenia insulinoterapii obejmują:
 - niedawno rozpoznaną cukrzycę (z możliwością powrotu do algorytmu dotychczasowego): glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) z współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;
 - wtórną nieskuteczność leków doustnych (HbA1c $> 7\%$ mimo intensyfikacji terapii behawioralnej);
- IV – ostatni etap, polegający na insulinoterapii złożonej z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze (*SPTD 2012*).

Przejsie do kolejnego etapu wyznacza stwierdzenie braku kontroli glikemii podczas leczenia schematami etapu niższego. Prawidłowe wartości stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo mieszczą się w zakresie 60-99 mg/dl, zaś hiperglikemię oznaczają wartości równe lub większe niż 100 mg/dl. Średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, określa zawar-

tość HbA1c. Odsetek HbA1c stanowi zatem retrospektywny wskaźnik glikemii i służy do oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy w monitorowaniu przebiegu choroby (*Sieradzki 2012, SPTD 2012*).

Kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej stanowi $HbA1c \leq 7,0\%$. Uzyskuje się go przy średnim stężeniu glukozy w osoczu wynoszącym około 150-160 mg/dl. Do momentu osiągnięcia wartości docelowych oznacza się go co 3 miesiące, a po ich uzyskaniu co 3-6 miesięcy. W czasie terapii należy także dążyć do utrzymania glikemii na czczo i przed posiłkami < 130 mg/dl, a glikemii poposiłkowej < 180 mg/dl (*Sieradzki 2012*).

Podsumowanie dotyczące farmakoterapii stosowanej na poszczególnych etapach leczenia cukrzycy, łącznie z dzienną dawką, obliczonym na jej podstawie dziennym kosztem oraz najczęstszymi działaniami niepożądanymi zestawiono w postaci tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie kosztów leczenia stosowanego na poszczególnych etapach terapii cukrzycy typu 2 (SPTD 2012, WHO 2012, MZ 21/12/2012).

Etap leczenia wg PTD	Terapia pierwszego wyboru					Terapia alternatywna					
	lek(i)	DDD	zł/DDD	miesięczny koszt terapii [zakres w zł]	uwagi	lek(i)	DDD	zł/DDD [min-max]	miesięczny koszt terapii [zakres w zł]	uwagi	
	① metformina						pochodne SU ②				
Etap 1. (edukacja + farmakoterapia doustna)	① metformina	2 g	0,28 - 1,37	8,4-41,40	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ze strony ukł. pokarmowego • zmniejszenie insulinooporności 	gliklazyd	60 mg	0,20 - 0,72	5,19-9,78	<ul style="list-style-type: none"> • w 1. Etapie rzadko stosowane, ewentualnie u osób szczupłych • niebezpieczeństwo hipoglikemii • mogą powodować wzrost masy ciała 	
						② glikwidon	60 mg	1,43	42,83		
						glimepiryd	2 mg	0,18 - 0,90	5,47-27,00		
						glipizyd	10 mg	0,36	10,80		
Etap 2. (edukacja + złożona farmakoterapia doustna)	metformina ① + pochodne SU ②					metformina ① + lek inkretynowy (inhibitor DPP-IV ② lub agonista GLP-1 ③)					
	① metformina	2 g	0,28 - 1,37	8,40-41,40	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ze strony ukł. pokarmowego • • mogą powodować hipoglikemię • mogą powodować wzrost masy ciała 	① metformina	2 g	0,28 - 1,37	8,40-41,40	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ze strony ukł. pokarmowego • • mogą powodować nudności • profil bezpieczeństwa niedokładnie poznany 	
	gliklazyd	60 mg	0,20 - 0,72	5,19-9,78		② siltagliptyna	100 mg	7,96-8,27	238,81-248,34		
	glikwidon	60 mg	1,43	42,83		wildagliptyna	100 mg	7,42-7,64	222,64-229,38		
	② glimepiryd	2 mg	0,18 - 0,90	5,47-27,00		liraglutyd	1,2 mg	36,71	1101,38		
	glipizyd	10 mg	0,36	10,80		③ eksenatyd	0,015 mg	13,86-28,85	416,09-865,49		



Etap leczenia wg PTD	Terapia pierwszego wyboru					Terapia alternatywna					
	lek(i)	DDD	zł/DDD	miesięczny koszt terapii [zakres w zł]	uwagi	lek(i)	DDD	zł/DDD [min-max]	miesięczny koszt tera- pii [zakres w zł]	uwagi	
-	-	-	-	-	-	④ akarboza	300 mg	1,04-2,20	7,39-22,17		
metformina + insulina bazowa											
Etap 3. (eduka- cja + insulino- terapia prosta)	① metformina	2 g	0,28 - 1,37	8,40-41,40	<ul style="list-style-type: none"> • r działania niepo- żądane ze strony ukł. pokarmowe- go • • stosowane w postaci iniekcji s.c. • może powodo- wać hipoglikemię 					ND	
	insulina izofanowa	40 U	1,74-2,43	52,10-68,54							
	② detemir	40 U	6,11	183,56							
	glargina	40 U	5,70	171,00							
① metformina + insulina 2 dawkach (bazowa ② lub mieszanki ③)											
Etap 4. (eduka- cja + insulino- terapia złożo- na)	① metformina	2 g	0,28 - 1,37	8,40-41,40	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepo- żądane ze strony ukł. pokarmowe- go • • stosowane w postaci iniekcji s.c. • może powodo- wać hipoglikemię 					ND	
	insulina izofanowa	40 U	1,74-2,43	52,10-68,54							
	② detemir	40 U	6,11	183,56							
	glargina	40 U	5,70	171,00							



Etap leczenia wg PTD	Terapia pierwszego wyboru					Terapia alternatywna				
	lek(i)	DDD	zł/DDD	miesięczny koszt terapii [zakres w zł]	uwagi	lek(i)	DDD	zł/DDD [min-max]	miesięczny koszt tera- pii [zakres w zł]	uwagi
	③ mieszanki insulinowe	40 U	1,74-3,76	52,10-92,28						
	① metformina + intensywna insulinoterapia (② insulina bazowa + ③ insulina krótko działająca/szybko działający analog)									
	① metformina	2 g	0,28 - 1,37	8,40-41,40	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ze strony ukł. pokarmowego • 					
	insulina izofanowa	40 U	1,74-2,43	52,10-68,54						
	② detemir	40 U	6,11	183,56					ND	
	glargina	40 U	5,70	171,00	<ul style="list-style-type: none"> • stosowane w postaci iniekcji s.c. • może powodować hipoglikemię 					
	insulina neutralna	40 U	1,74-2,43	52,10-72,75						
	③ apsalt	40 U	3,14	94,22						
	glulizyna	40 U	2,88	86,52						
	lispro	40 U	3,08	92,28						

SU sulfonylomocznik;
ND nie dotyczy.

1.6 Opis ocenianej interwencji – Forxiga®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 12 listopada 2012 roku (*ChPL Forxiga 2012*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Wielka Brytania.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/795/001-9

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 12.11.2012

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w cukrzycy. Inne leki obniżające stężenie glukozy, z wyjątkiem insuliny.

1.6.3 Kod ATC

A10BX09.

1.6.4 Dostępne preparaty

Forxiga, 5 mg, tabletki powlekane.

Forxiga, 10 mg, tabletki powlekane.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 sodowo-glukozowego (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 obserwo-

wane 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 > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.

Efekt farmakodynamiczny

U zdrowych ochotników, jak i u osób z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny. Około 70 gramów glukozy na dobę (co odpowiada 280 kcal/dobę) było wydalane z moczem po stosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg na dobę u ochotników z cukrzycą typu 2 przez okres 12 tygodni. Długotrwałe wydalenie glukozy z moczem obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg/dobę przez okres do 2 lat.

Wydalanie glukozy z moczem po zastosowaniu dapagliflozyny skutkowało również osmozą diuretyczną i zwiększeniem objętości moczu u ochotników z cukrzycą typu 2. Zwiększenie objętości moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg utrzymywało się do 12 tygodni, a objętość wynosiła w przybliżeniu 375 ml na dobę. Zwiększenie objętości moczu związane było z małym i przemijającym zwiększeniem wydalania sodu z moczem, które natomiast nie było związane ze zmianą stężenia jonów sodu w surowicy.

Również wydalenie kwasu moczowego z moczem uległo przemijającemu zwiększeniu (3-7 dni) i było związane z przedłużonym obniżeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. W 24 tygodniu zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosiło od -48,3 do -18,3 mikromola na litr (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Wchłanianie

Dapagliflozyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie (C_{max}) dapagliflozyny osiągnęte jest zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo.

Geometryczne średnie wartości C_{max} i AUC_t dapagliflozyny w stanie stacjonarnym po zastosowaniu dawek 10 mg raz na dobę wynosiły odpowiednio 158 ng/ml i 628 ng h/ml. Całkowita biodostępność po doustnym zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg wynosi 78%. Zastosowanie dapagliflozyny wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem powoduje zmniejszenie wartości C_{max} o 50% i wydłużenie T_{max} o około 1 godzinę, ale nie zmienia wartości AUC w porównaniu z wynikami otrzymanymi po zastosowaniu leku na czczo. Zmiany te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. Dlatego też, produkt leczniczy Forxiga może być stosowany zarówno w trakcie jak i między posiłkami.

Dystrybucja

Dapagliflozyna w około 91% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie się dapagliflozyny z białkiem nie jest zaburzone przez różne współistniejące schorzenia (np. niewydolność nerek lub wątroby). Średnia objętość dystrybucji dapagliflozyny w stanie stacjonarnym wynosi 118 l.

Metabolizm

Dapagliflozyna jest intensywnie metabolizowana, głównie do uzyskania dapagliflozyny 3-O-glukuronidu, który jest nieaktywnym metabolitem. Dapagliflozyny 3-O-glukuronid lub inne metabolity nie biorą udziału w obniżaniu stężenia glukozy. Formowanie dapagliflozyny 3-O-glukuronidu odbywa się za pomocą UGT1A9, enzymu obecnego w wątrobie i nerkach, a metabolizm za pośrednictwem CYP u ludzi ma mniejsze znaczenie dla drogi wydalania.

Eliminacja

Średni końcowy okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) dla dapagliflozyny wynosił 12,9 godziny po pojedynczym podaniu dawki 10 mg zdrowym ochotnikom. Średni całkowity klirens układowy dapagliflozyny po podaniu dożylnym wynosił 207 ml/min. Dapagliflozyna i powiązane metabolity są głównie wydalane z moczem z mniej niż 2% dapagliflozyny w postaci niezmienionej. Po podaniu 50 mg dapagliflozyny znakowanej radioaktywnym węglem ^{14}C , odzyskano 96%, 75% w moczu a 21% w kale. W kale, około 15% dawki zostało wydalone w postaci substancji niezmienionej.

Liniowość

Ekspozycja dapagliflozyny rośnie proporcjonalnie do zwiększania jej dawki w zakresie od 0,1 do 500 mg, a jej farmakokinetyka pozostaje bez zmian po powtórnych zastosowaniu dobowych dawek do 24 tygodni.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Średnia ekspozycja układowa dapagliflozyny w stanie stacjonarnym (20 mg raz na dobę przez 7 dni) u ochotników z cukrzycą typu 2 i łagodną, umiarkowaną lub ostrą niewydolnością nerek była o 32%, 60% i 87% większa niż w przypadku osób z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek. W stanie stacjonarnym, dobowe wydalanie glukozy z moczem było wysoce zależne od czynności nerek, a wydalanie glukozy z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 2 kształtowało się następująco: 85 g/dobę u ochotników z prawidłową czynnością nerek, 52 g/dobę w przypadku łagodnej niewydolności nerek, 18 g/dobę u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek i 11 g/dobę w przypadku ciężkiej niewydolności nerek. Nie jest znany wpływ hemodializy na ekspozycję dapagliflozyny.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi lub umiarkowanymi (klasa A i B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości C_{max} i AUC były odpowiednio o 12% i 36% większe niż u ochotników z grupy kontrolnej. Różnice te nie są rozważane jako klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 40% i 67% od wartości obserwowanych w grupie kontrolnej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie stwierdzano klinicznie znaczącego zwiększenia ekspozycji biorąc pod uwagę tylko wiek u ochotników do 70 lat. Jednakże, należy oczekiwać zwiększonej ekspozycji ze względu na pogorszoną czynność nerek związaną z wiekiem. Brak jest wystarczających danych, aby określić stopień ekspozycji na działanie leku u pacjentów powyżej 70 lat.

Dzieci

Nie prowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u dzieci.

Płeć

Średnia wartość AUC₀₋₂₄ dapagliflozyny u kobiet jest o około 22% większa niż u mężczyzn.

Rasa

Brak jest klinicznie znaczących różnic w ekspozycji układowej pomiędzy rasą białą, czarną lub azjatycką.

Masa ciała

Ekspozycja dapagliflozyny zmniejsza się podczas zwiększania masy ciała. W konsekwencji, u pacjentów z mniejszą masą ciała występuje zwiększona ekspozycja, a u pacjentów o większej masie ciała ta ekspozycja jest mniejsza. Jednakże, wspomniane różnice w ekspozycji nie są rozważane jako klinicznie znaczące.

1.6.6 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.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

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. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ lub $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo. Produkt leczniczy Forxiga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ostrej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] $< 60 \text{ ml/min}$ lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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 ostrą 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 stosowania dapagliflozyny na początku leczenia.

Dzieci

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

Sposób podawania

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

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Forxiga nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Zaburzenia 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. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ lub $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek ($\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ lub $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ lub $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD).

Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:

- przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku;
- przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia;
- w przypadku umiarkowanej niewydolności nerek, przynajmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli wskaźniki czynności nerek zmniejszą się odpowiednio $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ lub $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów, hipotensji i (lub) zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Dapagliflozyna zwiększa diurezę związaną ze zmniejszeniem ciśnienia tętniczego w związku z mechanizmem działania, co wyraźniej obserwuje się u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy.

Dapagliflozyna nie jest zalecana do stosowania u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe lub z niedoborem płynów, tj. z powodu ostrego stanu chorobowego (np. choroba układu pokarmowego).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mógłby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą serca, pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów stosujących dapagliflozynę, u których współistnieją schorzenia mogące prowadzić do niedoboru płynów (takie jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego) i stężenia elektrolitów. U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie.

Zakażenia układu moczowego

Z sumarycznej analizy badań klinicznych trwających do 24 tygodni wynika, iż zakażenia układu moczowego zgłaszano częściej podczas stosowania 10 mg dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Niezbyt często obserwowano przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek, a częstość występowania była zbliżona do częstości występowania w grupie kontrolnej. Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów.

W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale w większości przypadków było ono przemijające i odwracalne.

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i częściej są leczeni diuretykami. Działania niepożądane związane z niedoborem płynów u pacjentów stosujących dapagliflozynę występowały częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną w tej grupie wiekowej.

Niewydolność serca

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA.

Pacjenci leczeni pioglitazonem

Nie zaleca się stosowania dapagliflozyny u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem do czasu ustalenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a przypadkami raka pęcherza moczowego. Istniejące dane epidemiologiczne dla pioglitazonu sugerują, że nieznacznie wzrasta ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem.

Zwiększony hematokryt

Podczas leczenia dapagliflozyną było obserwowane zwiększenie hematokrytu, dlatego u pacjentów, u których stwierdzono zwiększony hematokryt przed leczeniem, niezbędne jest zachowanie ostrożności.

Niezbadane stosowanie dapagliflozyny z innymi lekami

Stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z inhibitorami dipeptylopeptydazy-4 (DPP-4) oraz z analogami peptydów glukagonopodobnych (GLP-1) nie było jeszcze przedmiotem badań.

Badanie moczu

Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę bezwodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania dapagliflozyny u kobiet w ciąży. Badania na szczurach wykazały toksyczny wpływ na rozwijające się nerki w okresie odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi. Dlatego też, nie należy stosować dapagliflozyny w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dapagliflozyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiet.

Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych na zwierzętach wykazały, że dapagliflozyna i jej metabolity przenikają do mleka, jak również, że wywiera wpływ na karmione potomstwo, związany z właściwościami farmakologicznymi substancji. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować dapagliflozyny w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu dapagliflozyny na płodność u ludzi. Nie wykazano wpływu na płodność u samic i samców szczurów z zastosowaniem różnych badanych dawek.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne

Dapagliflozyna może zwiększyć działanie moczopędne tiazydów i diuretyków pętlowych i może zwiększyć ryzyko odwodnienia i hipotensji.

Insulina i substancje zwiększające wydzielanie insuliny

Insulina i substancje zwiększające jej wydzielanie, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z insuliną i substancjami zwiększającymi wydzielanie insuliny może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm dapagliflozyny zachodzi głównie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronosyltransferazy 1A9 (UGT1A9).

Badania *in vitro* wykazały, iż dapagliflozyna ani nie hamuje działania cytochromu P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ani nie pobudza działania CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4. Dlatego też nie oczekuje się, aby dapagliflozyna zmieniała klirens metaboliczny stosowanych jednocześnie leków metabolizowanych przez powyższe enzymy.

Wpływ innych produktów leczniczych na dapagliflozynę

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sitagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochlorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z ryfampicyną (induktor wielu transporterów i enzymów metabolizujących leki) obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na wydalanie glukozy z moczem w ciągu 24 godzin. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitalem) miało znaczenie kliniczne.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania.

Wpływ dapagliflozyny na inne produkty lecznicze

Badania interakcji przeprowadzone wśród zdrowych ochotników z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazydu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce 20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

Inne rodzaje interakcji

Nie badano wpływu palenia tytoniu, diety, produktów pochodzenia roślinnego czy alkoholu na farmakokinetykę dapagliflozyny.

Populacja pediatryczna

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Forxiga nie ma lub może mieć nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Należy ostrzec pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania dapagliflozyny z sulfonilomocznikiem lub insuliną.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać leku dapagliflozyna nie jest refundowana ze środków publicznych.

1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

W celu odnalezienia wytycznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 wykonano przegląd internetowych portali medycznych oraz stron związków i stowarzyszeń medycznych zajmujących się cukrzycą.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych pełnotekstowych wytycznych lub rekomendacji klinicznych, w których przedstawiono by informacje na temat ocenianego leku lub grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), do której dapagliflozyna należy. Jedynym dokumentem o zastosowaniu dapagliflozyny w leczeniu DM2 jest projekt wytycznych *National Institute for Health and Clinical Excellence*, które mają zostać ukończone w marcu 2013 roku (*NICE 2012*).

Aktualizacja wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego jest planowana na pierwszy kwartał 2013 roku.

Data ostatniego wyszukiwania: 24 stycznia 2013 r.



1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny dapagliflozyny

Dapagliflozyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat. W leczeniu skojarzonym jest ona stosowana z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii (*ChPL Forxiga 2012*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Odpłatność w zakresie wskazań	Podmiot odpowiedzialny
					szt.)		
7	<u>Etform 500</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, NIEMCY
8	<u>Etform 500</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, NIEMCY
9	<u>Etform 850</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, NIEMCY
10	<u>Etform 850</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, NIEMCY
11	<u>Formetic</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
12	<u>Formetic</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
13	<u>Formetic</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
14	<u>Formetic</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
15	<u>Formetic</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
16	<u>Formetic</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
17	<u>Glucophage 1000</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA
18	<u>Glucophage 500 mg</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	30 tabl.	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA
19	<u>Glucophage 850 mg</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	30 tabl.	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA
20	<u>Glucophage 850 mg</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	60 tabl.	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA
21	<u>Glucophage XR</u>	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki o przedłużonym uwal-	0,5 g	30 tabl. (2 blist. po 15	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Odpłatność w zakresie wskazań	Podmiot odpowiedzialny
22	Glucophage XR	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,5 g	60 tabl. (4 blist. po 15szt.)	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA
23	Glucophage XR	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,75 g	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA
24	Glucophage XR	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,75 g	60 tabl. (4 blist. po 15szt.)	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA
25	Glucophage XR	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	1 g	60 tabl.	Ryczałt	MERCK SANTÉ S.A.S., FRANCJA
26	Metfogamma 1000	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	30 tabl.	Ryczałt	WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY
27	Metfogamma 500	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	30 tabl.	Ryczałt	WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY
28	Metfogamma 850	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	30 tabl.	Ryczałt	WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY
29	Metformax 1000	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
30	Metformax 500	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki	0,5 g	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
31	Metformax 850	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki	0,85 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
32	Metformax SR 500	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	0,5 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
33	Metformin Bluefish	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
34	Metformin Bluefish	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
35	Metformin Bluefish	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
36	Metformin Galena	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki	0,85 g	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY "GALENA", POLSKA
37	Metformin Galena (Met-	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki	0,5 g	30 tabl.	Ryczałt	FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY "GALENA", POLSKA

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Odpłatność w zakresie wskazań	Podmiot odpowiedzialny
	<u>formin)</u>						CY "GALENA", POLSKA
38	Metifor	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki	0,5 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	POLFARMEX S.A., POLSKA
39	Metral	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki	0,5 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
40	Metral	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki	0,85 g	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
41	Siofor 1000	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	120 tabl. (8 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	BERLIN CHEMIE AG, NIEMCY
42	Siofor 1000	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	BERLIN CHEMIE AG, NIEMCY
43	Siofor 1000	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	60 tabl. (4 blist. po 15szt.)	Ryczałt	BERLIN CHEMIE AG, NIEMCY
44	Siofor 1000	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	1 g	90 tabl. (6 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	BERLIN CHEMIE AG, NIEMCY
45	Siofor 500	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	30 tabl.	Ryczałt	BERLIN CHEMIE AG, NIEMCY
46	Siofor 500	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,5 g	60 tabl.	Ryczałt	BERLIN CHEMIE AG, NIEMCY
47	Siofor 850	<u>Metformini hydrochloridum</u>	tabletki powlekane	0,85 g	30 tabl.	Ryczałt	BERLIN CHEMIE AG, NIEMCY
Pochodne sulfonilomocznika							
1	Diabrezide	<u>Gliclazidum</u>	tabletki	0,08 g	40 tabl.	Ryczałt	L.MOLTENI & C. DEI F.LII ALITTI SOCIETA DI ESERCIZIO S.P.A., WŁOCHY
2	Diagen	<u>Gliclazidum</u>	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,03 g	60 tabl.	Ryczałt	GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
3	Diaprel MR	<u>Gliclazidum</u>	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,06 g	30 tabl.	Ryczałt	LES LABORATOIRES SERVIER, FRANCJA
4	Diaprel MR	<u>Gliclazidum</u>	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,03 g	60 tabl. (2 blist. po 30 szt.)	Ryczałt	ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A., POLSKA
5	Diazidan	<u>Gliclazidum</u>	tabletki	0,08 g	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	Ryczałt	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
6	Gliclada	<u>Gliclazidum</u>	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,03 g	60 tabl. (4 blist. po 15szt.)	Ryczałt	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Odpłatność w zakresie wskazań	Podmiot odpowiedzialny
7	<u>Gliclada</u>	<u>Gliclazidum</u>	tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	0,03 g	90 tabl. (6 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
8	<u>Amaryl 1</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl.	Ryczałt	SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
9	<u>Amaryl 2</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl.	Ryczałt	SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
10	<u>Amaryl 3</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl.	Ryczałt	SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
11	<u>Amaryl 4</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl.	Ryczałt	STORKPHARM SP. ZO.O., POLSKA
12	<u>Amaryl 4</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl.	Ryczałt	INPHARM SP Z O.O., POLSKA
13	<u>Amaryl 4</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl.	Ryczałt	SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
14	<u>Avaron</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	BIOTON S.A., POLSKA
15	<u>Avaron</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BIOTON S.A., POLSKA
16	<u>Avaron</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	BIOTON S.A., POLSKA
17	<u>Avaron</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (3 blist.al.po 10 szt.)	Ryczałt	BIOTON S.A., POLSKA
18	<u>Avaron</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	BIOTON S.A., POLSKA
19	<u>Avaron</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BIOTON S.A., POLSKA
20	<u>Avaron</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	Ryczałt	BIOTON S.A., POLSKA
21	<u>Avaron</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BIOTON S.A., POLSKA
22	<u>Diaril</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
23	<u>Diaril</u>	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Odpłatność w zakresie wskazań	Podmiot odpowiedzialny
24	Diaril	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
25	Diaril	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
26	Glibetic 1mg	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
27	Glibetic 2mg	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
28	Glibetic 3mg	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
29	Glibetic 4mg	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
30	Glidiamid	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
31	Glidiamid	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
32	Glidiamid	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
33	Glidiamid	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
34	GlimeHexal 1	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
35	GlimeHexal 2	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
36	GlimeHexal 3	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
37	GlimeHexal 4	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
38	GlimeHexal 6	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	6 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
39	Glipid	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	GENEXO SP. Z O.O., POLSKA

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Odpłatność w zakresie wskazań	Podmiot odpowiedzialny
					szk.)		
40	Glipid	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	GENEXO SP. Z O.O., POLSKA
41	Glipid	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	GENEXO SP. Z O.O., POLSKA
42	Glipid	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	GENEXO SP. Z O.O., POLSKA
43	Glitoprel	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	POLFARMEX S.A., POLSKA
44	Glitoprel	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	POLFARMEX S.A., POLSKA
45	Glitoprel	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	POLFARMEX S.A., POLSKA
46	Glitoprel	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	POLFARMEX S.A., POLSKA
47	Pemidal	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl.	Ryczałt	PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
48	Pemidal	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl.	Ryczałt	PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
49	Pemidal	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl.	Ryczałt	PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
50	Pemidal	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl.	Ryczałt	PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
51	Synglic	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
52	Synglic	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
53	Synglic	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
54	Synglic	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
55	Synglic	<u>Glimepiridum</u>	tabletki	6 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	Ryczałt	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Odpłatność w zakresie wskazań	Podmiot odpowiedzialny
56	<u>Glipizide BP</u>	<u>Glipizidum</u>	tabletki	5 mg	30 tabl.	Ryczałt	FARMACEUTYCZNA SPÓŁDZIELNIA PRACY "GALENA", POLSKA

1.9 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny dapagliflozyny

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, w patofizjologii której zasadniczą rolę odgrywają podwyższone stężenia glukozy (hiperglikemia), prowadzące do zaburzeń czynności oraz uszkodzeń naczyń krwionośnych, nerwów obwodowych, siatkówki, serca i nerek. Z tego względu jako główny punkt końcowy należy przyjąć miarę określającą długoterminową kontrolę stężenia glukozy we krwi. Najbardziej wiarygodną metodą oceny stopnia kontroli glikemii jest oznaczenie zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c), która, w przeciwieństwie do przygodnych oznaczeń stężenia glukozy we krwi wykonywanych przez pacjentów codziennie w ramach samokontroli, odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w okresie około 3 miesięcy poprzedzających pomiar (*SPTD 2012*). Taki retrospektywny pomiar jest zatem bardziej obiektywny, ponieważ jego wynik nie zależy od chwilowego poziomu cukru np. na skutek przyjętego posiłku, ale od skuteczności leczenia (60% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczeń). Kolejnym parametrem umożliwiającym ocenę kontroli glikemii, wykorzystywanym w badaniach nad cukrzycą, jest pomiar stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*). Cukrzyca typu 2 wiązana jest klasycznie z insulinoopornością, a więc istotnym elementem terapii będzie także ograniczenie tego zjawiska. Z uwagi na to, że w rozwoju insulinooporności dużą rolę odgrywają substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową (m. in. leptyna, TNF- α , IL-6, rezystyna czy adiponektyna), kolejnym celem leczenia będzie więc zmniejszenie masy ciała chorego (*Kinalska 2008*), więc ten punkt końcowy należy uwzględnić w analizie. Innym punktem końcowym potencjalnie istotnym dla pacjentów chorujących na cukrzycę, który prowadzi do poważnych konsekwencji w postaci zmian makroangiopatycznych i mikroangiopatycznych, jest również nadciśnienie tętnicze – jego odpowiednia kontrola będzie skutkować zatem poprawą rokowania chorego (*Nilsson 2011*). Poza nadciśnieniem tętniczym w przebiegu naturalnym opisywanego schorzenia pojawiają się również inne choroby sercowo-naczyniowe (choroba wieńcowa, zawał serca czy choroba naczyń mózgowych), których dominującą przyczyną są zaburzenia lipidowe, charakteryzujące się podwyższeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL, zwiększeniem stężenia trójglicerydów i obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL (*Filipek 2009*). Przewlekła hiperglikemia w przebiegu cukrzycy prowadzi także do czynnościowego i strukturalnego uszkodzenia nerek (*Sieradzki 2012*). Podkreślić także należy, że istotnym elementem oceny profilu bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii DM2 jest ocena częstości zdarzeń hipoglikemii, której przyczyną jest zbyt duża intensyfikacja dawki leku hipoglikemizującego w porównaniu do podaży pokarmów i intensywności wysiłku fizycznego (*Sieradzki 2012*). Należy także dokonać szerokiej analizy bezpieczeństwa terapii, zwłaszcza zwracając uwagę na działania niepożądane potencjalnie związane z mechanizmem działania dapagliflozyny – glikozurią, mogącą zwiększać ryzyko zakażeń układu moczowego i płciowego, oraz zwiększoną diurezą – w tym przypadku uwzględnić należy w ocenie ciśnienie tętnicze krwi

i częstotliwość rytmu serca oraz parametry laboratoryjne (hematokryt, elektrolity, parametry czynności nerek, itp.).

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter ocenianego schorzenia i jego powikłań, wpływających na jakość życia chorych, w analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTM 2010).

1.10 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania produktu Forxiga®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Forxiga (wykorzystywano również nazwę międzynarodową leku – dapagliflozyna) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence.*

Informacje na temat finansowania ocenianego leku odnaleziono na stronach australijskiej *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, która odrzuciła wniosek o refundację dapagliflozyny z uwagi na brak właściwego porównania wszystkich możliwych komparatorów i niepewne wyniki dotyczące efektywności klinicznej (*PBAC 2012*).

Odmienne, w warunkach szkockich dapagliflozyna w dniu 7 września 2012 roku została pozytywnie zaopiniowana przez *Scottish Medicines Consortium* do stosowania u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat chorujących na cukrzycę typu 2, w przypadku braku odpowiedniej kontroli choroby przy zastosowaniu diety oraz leczenia farmakologicznego, w tym insuliną (*SMC 2012*).

Eksperti *National Institute for Health and Clinical Excellence* są w trakcie oceny dapagliflozyny w leczeniu pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, wydanie rekomendacji zaplanowano na czerwiec 2013 roku (*NICE 2013*).

W pozostałych agencjach nie odnaleziono danych na temat preparatu Forxiga.

Data ostatniego wyszukiwania: 24 stycznia 2013 r.

1.11 Zakres analiz

1.11.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny [REDACTED]

[REDACTED] Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012), oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

[REDACTED]

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty związane z przerwaniem terapii;
- koszty mikro- i makroangiopatii;
- koszty związane z przyrostem masy ciała;

Cenę za opakowanie jednostkowe produktu Forxiga® i pozostałych leków powinna uwzględniać marżę hurtową 6%. W przypadku pozostałych rodzajów terapii uwzględnionych w analizie, można przyjąć, że ich koszty będą obliczane w oparciu o cenę najtańszego reprezentatywnego dla nich preparatu. W obliczeniach kosztów terapii można przyjąć konserwatywne założenie, że pacjenci w pełni przestrzegają zaleconego schematu dawkowania (*compliance* 100%).

Można uwzględnić także dodatkowe koszty leczenia związane z przyrostem masy ciała chorych z cukrzycą typu 2.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-żyteczności należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTM 2010*).

W analizie podstawowej należy uwzględnić stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jeśli to możliwe, w modelu należy uwzględnić obniżenie użyteczności u chorych z cukrzycą typu 2 w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych i powikłań, a także wpływ zmiany masy ciała na jakość życia pacjenta, wyrażony korektą bieżącej wartości użyteczności, zależną od wielkości zmiany wyrażonej wskaźnikiem BMI.

Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania terapii DAPA + MET zamiast terapii komparatorowej.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawar-

te w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywcze-
go specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

1.11.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system powinna obejmować porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy. Scenariusz aktualny odpowiadałby sytuacji braku finansowania dapagliflozyny, natomiast scenariusz nowy zakładałby umieszczenie leku Forxiga w wykazie leków refundowanych, z uwzględnieniem wnioskowanego wskazania.

[REDACTED]

Należy przeprowadzić analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne związane z finansowaniem wnioskowanej terapii.

W przypadku, gdy BIA wykaże wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego, należy wykonać dodatkowo analizę racjonalizacyjną, przedstawiającą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Analiza powinna być wykonana z zachowaniem zgodności z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywcze-
go specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

2 Piśmiennictwo

- Adamiec 2004** Adamiec R, Zdrojowy K, Sutkowska E, Skórkowska-Telichowska K, Rabczyński Zdrojowy M, Wojciechowski A. WET-Diab — badanie populacyjne mieszkańców Wrocławia w kontekście chorobowości z powodu cukrzycy — doniesienie wstępne. *Diabetologia Praktyczna* 2004;5(4):189–194.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Borucka 2012** Borucka K, Niedźwiecki P, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Pacjenci w wieku podeszłym z zaburzeniami metabolizmu glukozy w świetle zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego – ocena kliniczna. *Geriatrics* 2012;6:26-33.
- Broda 2010** Broda G, Olsińska E. Stan zdrowia mieszkańców Warszawy w latach 1999-2008. Warszawa 2008.
- Chojnowski 2009** Cukrzyca – epidemiologia i patogeneza. *Postępy Nauk Medycznych* 2009;6:420-428.
- ChPL Forxiga 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga 5 lub 10 mg, tabletki powlekane z dnia 12 listopada 2012 r.
- Andre 2000** André J. Scheen, Pierre J. Lefévre Leczenie chorych na cukrzycę z nadwagą; *Diabetologia Praktyczna* 2000, tom 1, nr 1, 33.50
- Davidson 2009** Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(Suppl 5):S28-38.
- Drzewoski 2001** Drzewoski J, Saryusz-Wolska M, Czupryniak L. Występowanie cukrzycy typu 2 i wybranych zaburzeń metabolicznych w populacji miejskiej osób dorosłych powyżej 35 roku życia. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2001;3(9).
- Filipek 2009** Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farmacja Polska* 2009;65(6):425-438.
- Gać 2009** Gać P, Poręba R, Zawadzki M, Roemer R, Pawlas K, Andrzejak R, Szuba A. Echokardiograficzna ocena funkcji serca u osób chorujących na cukrzycę typu 2. *Endokrynologia Polska* 2009;60(4).
- Godziejewska-Zawada 2008** Godziejewska-Zawada M. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu cukrzycy typu 2. *Postępy Nauk Medycznych* 2008;3:211-218.
- Grzeszczak 2011** Grzeszczak W. Leczenie nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 w Polsce a najnowsze wytyczne. Wyniki polskiego badania ARETAEUS1 – komentarz. *Diabetologia Praktyczna* 2011;12(3):90-95.
- GUS 2011b** Koehne N, Lednicki B, Piekarzewska M, Wieczorkowski R, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan Zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2011.

- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- IDF 2006** Diabetes The Policy Puzzle: Towards Benchmarking in the EU 25. Federation of European Nurses in Diabetes, International Diabetes Federation European Region 2006.
- IDF 2008** Hall M, Tuomilehto J, Hughes E, Schwarz P, Standl E, Kyne-Grzebalski D, Henriks HR, Härmä-Rodriguez S, Felton AM. Diabetes The Policy Puzzle: Is Europe Making Progress? International Diabetes Federation, Foundation of European Nurses in Diabetes 2008.
- IDF 2012a** International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2011. Dostępne online pod adresem: <http://www.idf.org/diabetesatlas/>. Data ostatniego dostępu: 04 grudnia 2012 r.
- IDF 2012b** Felton AM, Hall M, Bailey C, Bevers A, Cos X, Forbes A, Kyne-Grzebalski D, Hills S, Peresson S, Wens J, Kennelly J, Nolan T, Rabemananjara L, Andriciu C, Guariguata L. Diabetes The Policy Puzzle: Is Europe Making Progress? 3rd Edition. International Diabetes Federation, Foundation of European Nurses in Diabetes, Alliance for European Diabetes Research, Primary Care Diabetes Europe 2012.
- IMS Prescriber Focus 2010** IMS Prescriber Focus Plus – Cukrzyca typu 2. Analiza rynku. Grudzień 2010-styczeń 2011. (Dane nieopublikowane)
- Kahn 2006** Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355:2427-2443.
- Kawalec 2006** Kawalec P, Kielar M, Pilc A. Koszty leczenia cukrzycy typu 1 i 2 w Polsce. Diabetologia Praktyczna 2006;7(5): 287-294.
- Kinalska 2004** Kinalska I, Niewada M, Głogowski C, Krzyżanowska A, Gierczyński J, Łatek M, Kamiński B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP). Diabetologia Praktyczna 2004;5(1):1-8.
- Kinalska 2008** Kinalska I. Otyłość a cukrzyca – problemy terapeutyczne. Przegląd Kardiodiabetologiczny 2008;3(4):296-301.
- Kokoszka-Paszko 2009** Kokoszka-Paszko J. Koszty leczenia osób w wieku podeszłym chorych na cukrzycę. Geriatria 2009;3:73-85.
- Korzeniowska 2008** Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część I). Farm Współ 2008;1:231-235.
- Luźniak 2009** Luźniak P, Marek J, Kowrach M, Wojciechowska-Luźniak A. Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy. Przewodnik Lekarski 2009;2:34-40.
- Łopatyński 2001** Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, Szcześniak G, Król H, Matej A, Szydłowa

ski W, Paszkowski J, Dąbek K, Żmurowska B, Szyprowska-Grzegorzycz E. Badanie nad występowaniem cukrzycy typu 2 w populacji powyżej 35 roku życia na wsi i w mieście w rejonie lubelskim. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2001;3(9).

Małecki 2007

Małecki MT, Skupień J. Cukrzyca u starszego mężczyzny. *Diabetologia Praktyczna* 2007;8(8-9): 349-353.

Mardarowicz 2003

Mardarowicz G, Lopatyński J, Szcześniak G, Król H. Diabetes mellitus type-2 is unknown in 75% of cases--results of a population study in rural areas of the Lublin Region Eastern Poland). *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2003;58(2):466-7.

MZ 2011

Narodowy program profilaktyki i edukacji diabetologicznej na rok 2012. Warszawa 2011. Dostępne online pod adresem: <http://www.mz.gov.pl/>. Data ostatniego dostępu: 04 grudnia 2012 r.

MZ 2012

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

Nathan 2009

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.

Nauck 2010

Nauck MA, et al. 52-week phase 3 study found investigational drug dapagliflozin plus metformin similar to glipizide plus metformin in improving glycosylated hemoglobin (HbA1c) in adults with type 2 diabetes mellitus [abstract]. Presented at the 46th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, September 20–24,2010.

NICE 2012

National Institute For Health And Clinical Excellence. Proposed Health Technology Appraisal. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Draft scope. April 2012. Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13722/58964/58964.pdf>. Data ostatniego dostępu: 24 stycznia 2013 r.

NICE 2013

National Institute For Health And Clinical Excellence. Diabetes (type 2) - dapagliflozin [ID427]. Dostępne online pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/index.jsp?action=byId&o=13722>
Data ostatniego dostępu: 24 stycznia 2013 r.

Nilsson 2011

Nilsson PM. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. *Kardiologia Oparta na Faktach* 2011;1:3-13.

Nowakowski 2002

Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002;3(4):181-185.

Nussey 2001

Nussey SS, Whitehead SA. Endocrinology. An Integrated Approach. BIOS Scientific Publishers Ltd, 2001. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=endocrin>. Data ostatniego dostępu: 3 marca 2010 r.

Pach 2007

Pach D, Szurkowska M, Szafraniec K, Targosz D, Sułek M, Kamenczak A, Huszno B. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w ostrych zatruciach ksenobiotykami. Przegląd Lekarski 2007;64:4-5.

PBAC 2012

Dapagliflozin, tablet, 10 mg. March 2012 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/march-2012-pbac-outcomes-1st-time-decisions-not-to-recommend-v3.pdf>. Data ostatniego dostępu: 16 listopada 2012 r.

Polakowska 2011

Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population. Results of the Multicenter Polish Population Health Status Study – WOBASZ. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2011;121(5):156-163.

RK AOTM 2010

Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania 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, jako świadczenia gwarantowanego. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R35-2010-Eucreas/Stanowisko_RK_AOTM_47_14_2010_wildagliptyna_Eucreas.pdf. Data ostatniego dostępu: 25 lipiec 2012 r.

RK AOTM 2010a

Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego. Dostępne online pod adresem: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-2010-saksagliptyna%20\(Onglyza\)/Stanowisko_RK_AOTM_23_8_2010_saksagliptyna_Onglyza.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-2010-saksagliptyna%20(Onglyza)/Stanowisko_RK_AOTM_23_8_2010_saksagliptyna_Onglyza.pdf). Data ostatniego dostępu: 25 lipiec 2012 r.

RK AOTM 2010b

Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku sitagliptin (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, jako świadczenia gwarantowanego. Dostępne online pod adresem: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R36-2010-sitaglip-tin%20\(Januvia\)/Stanowisko_RK_AOTM_48_14_2010_sitagliptyn_Januvia.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R36-2010-sitaglip-tin%20(Januvia)/Stanowisko_RK_AOTM_48_14_2010_sitagliptyn_Januvia.pdf). Data ostatniego dostępu: 25 lipiec 2012 r.

RK AOTM 2010c

Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, jako świadczenia gwarantowanego. Dostępne online pod adresem:
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R37-2010-Xelevia%20\(sitagliptin\)/Stanowisko_RK_AOTM_49_14_2010_sitagliptyn_Xelevia.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R37-2010-Xelevia%20(sitagliptin)/Stanowisko_RK_AOTM_49_14_2010_sitagliptyn_Xelevia.pdf). Data ostatniego dostępu: 25 lipiec 2012 r.

RK AOTM 2010d

Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu II w ramach wykazu leków refundowanych. Dostępne online pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_11_4_2010_eksenatyd_Byetta.pdf. Data ostatniego dostępu: 20 listopada 2012 r.

RK AOTM 2010e

Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/6/2010 dnia 15 marca 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego. Dostępne online pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13a-2010-liranglutyd-Victoza/Stanowisko_%20RK_AOTM_20_6_2010_liranglutyd_Victoza.pdf. Data ostatniego dostępu: 20 listopada 2012 r.

RP 2012

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2012 z dnia 12 marca 2012 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku Trajenta® (linagliptin) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów” (monoterapia i terapia skojarzona), jako świadczenia gwarantowanego. Dostępne online pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-12-2012-Trajenta/Stanowisko_12_2012.pdf. Data ostatniego dostępu: 20 listopada 2012 r.

Sieradzki 2003

Sieradzki J, Kasperska-Czyżyk T, Grzeszczak W, Szczepański M, Zespół Badaaczy DINAMIC. Wyniki ogólnopolskie badania DINAMIC 2 (II). Diabetologia Praktyczna. 2003;4(2):103–111.

Sieradzki 2012

Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Gajewski P (red.) „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.2012”; Medycyna Praktyczna; Kraków, 2012; 1316-1361.

SMC 2012

Dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®) SMC No. (799/12). Dostępne online pod adresem:
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozan_Forxiga_FINAL_September_2012_amended_041012_for_website.pdf
 Data ostatniego dostępu: 24 stycznia 2013 r.

SPTD 2012

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2012;

1 (supl. A):A1-A52.

Szurkowska 2001

Szurkowska M, Szybiński Z, Nazim A, Szafraniec K, Jędrychowski J. Chorobowość z powodu cukrzycy typu 2 w populacji Krakowa. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2001;3(9).

Szurkowska 2006

Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Januszewka A, Pach D, Krzentowska A, Szybiński Z, Huszno B. Częstość występowania zaburzeń tolerancji węglowodanów wśród dorosłych mieszkańców Krakowa – badanie przesiewowe. *Przegląd Lekarski* 2006;63(9).

Szybiński 1986

Szybiński Z., Żukowski W., Ruta R. Wyniki badania pilotowego nad częstością występowania cukrzycy w populacji wielkomiejskiej miasta Wrocławia. *Endokryn. Pol.* 1986;6(293).

Szybiński 2001

Szybiński Z. Polskie Wieloośrodkowe Badania nad Epidemiologią Cukrzycy (PWBEK)-1998-2000. *Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2001;106(3):751-758.

Wittek 2009

Wittek A, Sokalski B, Grzeszczak W, Strojek K. Prevalence of Diabetes and Cardiovascular Risk Factors of Industrial Area in Southern Poland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;17(7):350-353.

Yates 2009

Yates T, Khunti K, Davies M. Preventing type 2 diabetes: making the evidence work for migrant Indian populations. *Indian J. Med. Res.* 2009;130(5):495-497.

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Opis komparatorów

3.1.1 Opis komparatora – Metformax 1000® (metformina)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 4 stycznia 2011 roku (*ChPL Metformax 1000 2011*).

3.1.1.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12930, R/1263, 4507, 14684.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 29 maja 2007 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 4 stycznia 2011 r.

3.1.1.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Doustne leki przeciwcukrzycowe, biguanidy.

3.1.1.3 Kod ATC

A10BA02.

3.1.1.4 Dostępne preparaty

Metformax 1000, 1000 mg, tabletki powlekane.

Metformax 500, 500 mg, tabletki.

Metformax 850, 850 mg, tabletki.

Metformax SR 500, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

3.1.1.5 Wskazania

Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą przestrzegania diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

U dorosłych, metformina może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.

U dzieci w wieku od 10 lat oraz u młodzieży, metformina może być stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z insuliną.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu po nieskutecznym leczeniu dietą, wykazano zmniejszenie liczby powikłań cukrzycy.

3.1.1.6 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 1 tabletkę o mocy 500 lub 850 mg, 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłkach.

Po 10 do 15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.

U pacjentów przyjmujących większą dawkę (2 lub 3 g na dobę), można zamienić 2 tabletki metforminy 500 mg na jedną tabletkę metforminy 1000 mg.

Maksymalna zalecana dawka metforminy wynosi 3 g na dobę.

Jeśli jest planowana zamiana innego doustnego preparatu przeciwcukrzycowego na metforminę; należy przerwać podawanie innego produktu leczniczego i rozpocząć podawanie metforminy w dawce podanej powyżej.

Leczenie skojarzone z insuliną

Produkt leczniczy Metformax 1000 i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metformina podawana jest w zazwyczaj stosowanej dawce początkowej, wynoszącej jedną tabletkę 500 mg lub 850 mg 2-3 razy na dobę, a dawka insuliny jest dobierana na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z powodu możliwości wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy dostosować dawkę produktu leczniczego Metformax 1000 na odstawie czynności nerek. Konieczna jest systematyczna ocena czynności nerek.

Dzieci oraz młodzież

Monoterapia i leczenie skojarzone z insuliną

Produkt leczniczy Metformax 1000 może być stosowany u dzieci w wieku powyżej 10 lat oraz młodzieży. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa metforminy wynosi jedną tabletkę 500 mg lub 850 mg raz na dobę w trakcie posiłków lub po posiłkach. Po 10 do 15 dniach dawka powinna być dostosowana na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka metforminy wynosi 2 g na dobę, przyjęta w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

3.1.2 Opis komparatora – Amaryl 2® (glimepiryd)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 1 grudnia 2009 roku (*ChPL Amaryl 2 2009*).

3.1.2.1 *Zagadnienia rejestracyjne*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, D-65926 Frankfurt nad Menem, Niemcy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7448, 7449, 7450, 7451.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 15 grudzień 1997 r./16 styczeń 2003 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 1 grudnia 2009 r.

3.1.2.2 *Grupa farmakoterapeutyczna*

Doustne leki przeciwcukrzycowe: sulfonamidy, pochodne sulfonylomocznika.

3.1.2.3 *Kod ATC*

A10BB12.

3.1.2.4 *Dostępne preparaty*

Amaryl 1, 1 mg, tabletki.

Amaryl 2, 2 mg, tabletki.

Amaryl 3, 3 mg, tabletki.

Amaryl 4, 4 mg, tabletki.

3.1.2.5 *Wskazania do stosowania*

Amaryl stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy same ograniczenia dietetyczne, ćwiczenia fizyczne i redukcja masy ciała nie są wystarczająco skuteczne.

Amaryl może być również stosowany w leczeniu skojarzonym z metforminą lub insuliną.

3.1.2.6 *Dawkowanie i sposób podawania*

Do stosowania doustnie.

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest przestrzeganie odpowiedniej diety, regularne ćwiczenia fizyczne i kontrola stężenia glukozy we krwi i moczu. Preparaty doustne np. tabletki albo insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zalecanej diety.

Dawkowanie zależy od wyników oznaczeń glukozy we krwi i w moczu.

Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg/dobę. Jeśli osiągnięta zostanie odpowiednia kontrola glikemii, dawkę tę należy stosować w leczeniu podtrzymującym.

W celu stosowania różnego dawkowania dostępne są tabletki w odpowiednich dawkach.

W przypadku braku zadowalającej skuteczności, dawkę należy zwiększać stopniowo na podstawie wyników kontroli glikemii, w 1-2 tygodniowych odstępach między kolejnymi wielkościami dawek, do dawki 2, 3 lub 4 mg glimepirydu w ciągu doby.

Dawka glimepirydu większa niż 4 mg/dobę daje lepsze wyniki tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6 mg glimepirydu.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności może być wdrożone równoległe stosowanie glimepirydu. Podczas leczenia podtrzymującego określoną dawką metforminy, leczenie glimepirydem rozpoczyna się od małych dawek, które zwiększa się do dawki maksymalnej w zależności od pożądanej kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej leku Amaryl nie uzyskano zadowalającej skuteczności, może być w razie konieczności wdrożone równoległe stosowanie insuliny. Podczas leczenia podtrzymującego określoną dawką glimepirydu, leczenie insuliną rozpoczyna się od małych dawek i zwiększa się w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zwykle pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie tej dawki bezpośrednio przed lub w trakcie śniadania lub innego głównego posiłku. W przypadku pominięcia dawki leku nie należy zwiększać następnej dawki leku. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po przyjęciu glimepirydu w dawce 1 mg na dobę oznacza możliwość kontroli glikemii za pomocą samej diety.

Ponieważ poprawa kontroli cukrzycy związana jest z większą wrażliwością na insulinę, w czasie leczenia może zmniejszyć się zapotrzebowanie na glimepiryd. Z tego względu, aby zapobiec wystąpieniu hipoglikemii, konieczne jest rozważenie okresowego zmniejszenia dawki lub odstawienia leku. Zmiana dawkowania może być także konieczna w przypadku wystąpienia zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

Zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych preparatem Amaryl

Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe preparatem Amaryl. Podczas zmiany dotąd stosowanego produktu leczniczego na preparat Amaryl należy uwzględnić dawkę i okres półtrwania uprzednio stosowanych produktów. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w odniesieniu do leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się zastosowanie kilkudniowego okresu „wmywania” leku, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji hipoglikemicznych w wyniku wzajemnego nasilenia działania leków.

Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi, dawka glimepirydu może być zwiększana stopniowo w sposób opisany wcześniej.

Zastąpienie insuliny preparatem Amaryl

W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych insuliną, wskazane może być zastąpienie insuliny preparatem Amaryl. Zmiana ta musi być przeprowadzona pod ścisłą kontrolą lekarza.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież: brak danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. W przypadku dzieci w wieku 8 do 17 lat dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania glimepirydu w monoterapii. Ponieważ dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności glimepirydu u dzieci są niewystarczające, nie zaleca się stosowania glimepirydu w tej grupie wiekowej.

3.1.3 Opis komparatora – Diabrezide® (gliklazyd)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 17 czerwca 2008 roku (*ChPL Diabrezide 2007*).

3.1.3.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A., Strada Statale 67, Località Granatieri, 50018 Scandicci (Florencja), Włochy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/3599.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 9 czerwca 1995 r./13 czerwca 2000 r./20 maja 2005 r./29 czerwca 2006 r.

3.1.3.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Sulfonamidy, pochodne mocznika.

3.1.3.3 Kod ATC

A10BB09.

3.1.3.4 Dostępne preparaty

Diabrezide, 80 mg, tabletki.

3.1.3.5 Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna) w u osób dorosłych, kiedy przestrzeganie diety, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

3.1.3.6 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki do przyjmowania doustnie.

Oczekiwany poziom glukozy we krwi i dawkowanie Diabrezide muszą być dobrane indywidualnie, w zależności od zaawansowania cukrzycy.

Dorośli: zwykle początkowa dawka wynosi 40-80 mg/dzień (połowa do jednej tabletki na dzień) przed śniadaniem. Jeśli to konieczne dawkę można zwiększyć o 40 do 80 mg co 7 do 14 dni, aż do osiągnięcia zadowalającej kontroli metabolicznej. Maksymalna dawka wynosi 320 mg/dzień. Dawka podtrzy-

mująca wynosi zwykle 80 do 160 mg w dwóch dawkach podzielonych (przed śniadaniem i przed kolacją). Większe dawki (do 320 mg/dzień) można stosować, chociaż nie wykazano aby zwiększenie dawki powyżej 160 mg/dzień prowadziło do poprawy kontroli glikemicznej.

Osoby w podeszłym wieku: zwykle początkowa dawka wynosi 40 mg (pół tabletki) przed śniadaniem, z możliwością zwiększenia dawki o 40 mg co 7 do 14 dni. Należy ostrożnie stosować dawki powyżej 160 mg/dzień, szczególnie w razie zaburzeń czynności nerek.

Dzieci: Diabrezide nie wolno stosować u dzieci. Gliklazyd nie jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu I.

Diabrezide w postaci tabletek należy połykać bez rozgryzania popijając wodą, najlepiej 30 minut przed posiłkiem.

3.1.4 Opis komparatora – Glipizide BP® (glipizyd)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 22 listopada 2007 roku (*ChPL Glipizide BP 2007*).

3.1.4.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena”, ul. Krucza 62, 50-984 Wrocław.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7917.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 30 września 1998 r./6 października 2003 r.

3.1.4.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonylomocznika.

3.1.4.3 Kod ATC

A10BB07.

3.1.4.4 Dostępne preparaty

Glipizide BP, 5 mg, tabletki.

3.1.4.5 Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna) w przypadkach, gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego.

3.1.4.6 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Glipizide BP podaje się doustnie, dawkę należy dobrać indywidualnie. Krótkotrwałe podawanie glipizydu może być wystarczające u pacjentów, którzy przejściowo utracili kontrolę glikemii za pomocą prawidłowo prowadzonej diety. Glipizyd powinien być przyjmowany 30 minut przed posiłkiem w celu uzyskania maksymalnej redukcji hiperglikemii występującej po posiłku.

W celu określenia minimalnej skutecznej dawki glipizydu, jak również wykrycia oporności na lek, należy systematycznie kontrolować stężenie glukozy we krwi na czczo i oznaczyć stężenie hemoglobiny glikowanej.

Dawka wstępna

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg glipizydu (1 tabletka) na dobę, podawanej 30 minut przed śniadaniem lub posiłkiem spożywanym w ciągu dnia. U pacjentów z łagodną cukrzycą, osób w podeszłym wieku lub pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg (1/2 tabletki), ze względu na możliwość wystąpienia hipoglikemii.

Dostosowanie dawkowania

Zazwyczaj dawkę zwiększa się o 2,5 mg do 5 mg glipizydu, w zależności od stężenia glukozy we krwi. Pomędzy kolejnymi zmianami w dawkowaniu powinno upłynąć minimum kilka dni. Maksymalna dawka podawana jednorazowo w ciągu doby wynosi 15 mg. Jeżeli dawka dobową jest większa niż 15 mg, należy ją podawać w dawkach podzielonych przed posiłkami (zwykle 2 razy na dobę).

Leczenie podtrzymujące

U niektórych pacjentów wyrównanie glikemii występuje po podaniu leku raz na dobę. Na ogół stężenie glukozy we krwi normalizuje się po dawkach od 2,5 mg do 20 mg glipizydu na dobę. Dawki powyżej 15 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych przed posiłkami.

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 20 mg.

W celu uniknięcia hipoglikemii u pacjentów w podeszłym wieku, osłabionych lub niedożywionych, z nieregularną podażą kalorii oraz z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek dawka wstępna i podtrzymująca powinna być zmniejszona.

Stosowanie u dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności glipizydu u dzieci. Nie zaleca się stosowania glipizydu u dzieci.

Pacjenci leczeni poprzednio doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi

Dawkowanie jest uzależnione od stanu klinicznego pacjenta i dotychczasowego leczenia. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małych dawek glipizydu, następnie można zwiększać je stopniowo, aż do uzyskania prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą lekarza.

W przypadku zmiany pochodnych sulfonilomocznika o wydłużonym okresie półtrwania (np. chlorpropamid) na glipizyd należy monitorować pacjenta przez 1-2 tygodnie.

Pacjenci leczeni insuliną

W niektórych przypadkach glipizyd zmniejsza dobowe zapotrzebowanie na insulinę. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwcukrzycowych pochodnych sulfonilomocznika, wielu pacjentom z cukrzycą insulinoniezależną (typu 2.) otrzymujących insulinę można bezpiecznie podawać glipizyd. Przechodząc z leczenia insuliną na terapię preparatem Glipizide BP należy przestrzegać opisanych poniżej zasad:

- U pacjentów z zapotrzebowaniem na insulinę do 20 j.m. na dobę, można odstawić insulinę i rozpocząć leczenie zaleconą dawką glipizydu. Dawkę należy modyfikować co kilka lub kilkanaście dni;
- U pacjentów z zapotrzebowaniem na insulinę powyżej 20 j.m., dawkę insuliny należy zmniejszyć o połowę i rozpocząć podawanie glipizydu w zaleconej dawce. Dalsze zmniejszanie dawkowania insuliny zależy od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Dawkę należy modyfikować co kilka lub kilkanaście dni.

W okresie odstawiania lub redukcji dawki insuliny pacjent powinien ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi. Pacjentów należy pouczyć, że powinni skontaktować się z lekarzem, jeżeli wyniki tych badań są nieprawidłowe. Gdy pacjent przyjmuje ponad 40 j.m. insuliny na dobę wskazana jest hospitalizacja w okresie zmiany leczenia.

Jednoczesne podawanie pochodnych biguanidu

U części pacjentów u których nie uzyskano prawidłowego stężenia glukozy we krwi po podaniu glipizydu bądź leczenie po pewnym czasie okazało się nieskuteczne, poprawa glikemii możliwa jest po dołączeniu pochodnej biguanidu. U tych pacjentów zaleca się podawanie preparatu Glipizide BP w tej samej dawce, a pochodną biguanidu należy zacząć podawać w najmniejszej zalecanej dawce i zwiększać ją stopniowo, aż do uzyskania prawidłowej glikemii.

3.1.5 Opis komparatora – Galvus® (wildagliptyna)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 27 czerwca 2012 roku (*ChPL Galvus 2012*).

3.1.5.1 *Zagadnienia rejestracyjne*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/07/414/001, EU/1/07/414/002, EU/1/07/414/003, EU/1/07/414/004, EU/1/07/414/005, EU/1/07/414/006, EU/1/07/414/007, EU/1/07/414/008, EU/1/07/414/009, EU/1/07/414/010.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu:

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego:

3.1.5.2 *Grupa farmakoterapeutyczna*

Inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4).

3.1.5.3 *Kod ATC*

A10BH02.

3.1.5.4 *Dostępne preparaty*

Galvus, 50 mg, 7 tabletek.

Galvus, 50 mg, 14 tabletek.

Galvus, 50 mg, 28 tabletek.

Galvus, 50 mg, 30 tabletek.

Galvus, 50 mg, 56 tabletek.

Galvus, 50 mg, 60 tabletek.

Galvus, 50 mg, 90 tabletek.

Galvus, 50 mg, 112 tabletek.

Galvus, 50 mg, 180 tabletek.

Galvus, 50 mg, 336 tabletek.

3.1.5.5 Wskazania

Wildagliptyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2:

- w monoterapii: u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.
- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
 - sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
 - tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion.

3.1.5.6 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

W monoterapii lub terapii dwulekowej, w skojarzeniu z metforminą lub tiazolidynodionem, zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem.

Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę.

Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wildagliptyny w doustnej terapii trzylekowej, w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem lub z metforminą i sulfonilomocznikiem nie zostały ustalone.

Produkt leczniczy Galvus można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, z ang. *end-stage renal disease*), zalecana dawka produktu leczniczego Galvus to 50 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Galvus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy górną granicę normy (GGN).

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Produkt leczniczy Galvus nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

3.1.6 Opis komparatora – Januvia® (sitagliptyna)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 24 września 2012 roku (*ChPL Januvia 2012*).

3.1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/07/383/001, EU/1/07/383/002, EU/1/07/383/003, EU/1/07/383/004, EU/1/07/383/005, EU/1/07/383/006, EU/1/07/383/007, EU/1/07/383/008, EU/1/07/383/009, EU/1/07/383/010, EU/1/07/383/011, EU/1/07/383/012, EU/1/07/383/013, EU/1/07/383/014, EU/1/07/383/015, EU/1/07/383/016, EU/1/07/383/017, EU/1/07/383/018.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 21 marzec 2007 r./21 marzec 2012 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

3.1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).

3.1.6.3 Kod ATC

A10BH01.

3.1.6.4 Dostępne preparaty

Januvia, 25 mg, tabletki powlekane.

Januvia, 50 mg, tabletki powlekane.

Januvia, 100 mg, tabletki powlekane.

3.1.6.5 Wskazania do stosowania

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

- w monoterapii:
 - u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.
- w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
 - metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
 - sulfonylomocznikiem w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki sulfonylomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
 - agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
 - sulfonylomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
 - agonistą receptora PPAR γ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.Dawkowanie i sposób podawania.

Produkt leczniczy Januvia jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

3.1.6.6 *Dawkowanie i sposób podawania*

Dawkowanie

Januvia podawana jest raz na dobę w dawce 100 mg. W przypadku stosowania produktu leczniczego Januvia w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ , należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR γ i jednocześnie stosować produkt leczniczy Januvia.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Januvia w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub z insuliną można rozważyć mniejszą dawkę sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Januvia, należy przyjąć ją jak najszybciej.

Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym należy sprawdzić warunki stosowania tego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki produktu leczniczego Januvia.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny ≥ 30 do <50 ml/min) dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 50 mg raz na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, z ang. *end-stage renal disease*) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 25 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy Januvia można przyjmować niezależnie od terminu dializy.

Ze względu na konieczność dostosowywania dawki w zależności od czynności nerek zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed zastosowaniem produktu leczniczego Januvia, a także okresowo w trakcie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Januvia z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku. Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, zatem należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Januvia nie jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Januvia można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

3.1.7 Opis komparatora – Onglyza® (saksagliptyna)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego z dnia 31 stycznia 2012 roku (*ChPL Onglyza 2012*).

3.1.7.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/09/545/011-015, EU/1/09/545/001-010.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 1 października 2009 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.

3.1.7.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).

3.1.7.3 Kod ATC

A10BH03.

3.1.7.4 Dostępne preparaty

Onglyza, 2,5 mg, tabletki powlekane.

Onglyza, 5 mg, tabletki powlekane.

3.1.7.5 Wskazania

Leczenie skojarzone, dodanie do dotychczasowej terapii

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

- leczonych jednocześnie metforminą, kiedy stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;

- leczonych jednocześnie sulfonilomocznikiem, kiedy stosowanie sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;
- leczonych jednocześnie tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których właściwe jest stosowanie tiazolidynodionu;
- leczonych jednocześnie insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

3.1.7.6 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie skojarzone, dodanie do dotychczasowej terapii

Zalecana dawka produktu Onglyza to 5 mg, raz na dobę, stosowana jako leczenie skojarzone z metforminą, insuliną, tiazolidynodionem lub sulfonilomocznikiem.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny stosowanej w łączonej terapii z metforminą i tiazolidynodionem ani z metforminą i sulfonilomocznikiem.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie zaleca się dostosowania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek dawka produktu Onglyza powinna być zmniejszona do 2,5 mg raz na dobę.

Doświadczenie w stosowaniu leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone. Dlatego też saksagliptyna powinna być stosowana ostrożnie w tej grupie pacjentów. Produktu Onglyza nie zaleca się do stosowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, z ang. *end-stage renal disease*) wymagających hemodializy.

Ponieważ dawka produktu Onglyza powinna zostać zmniejszona do 2,5 mg ze względu na obniżoną czynność nerek, zaleca się kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem terapii produktem Onglyza oraz, zgodnie ze standardową procedurą medyczną, systematycznie w trakcie stosowania produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania.

Młodzież i dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Onglyza u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Onglyza może być zażywany z posiłkiem lub bez posiłku, o każdej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Nie należy zażywać podwójnej dawki tego samego dnia.

3.2 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.3 Spis tabel

<i>Tabela 1. Liczba chorych z cukrzycą typu 2 w poszczególnych krajach (Chojnowski 2009).</i>	12
<i>Tabela 2. Umieralność na cukrzycę na świecie (Chojnowski 2009).</i>	13
<i>Tabela 3. Kalkulacja liczebności populacji docelowej dla terapii dapagliflozyną.</i>	30
<i>Tabela 4. Zestawienie kosztów leczenia stosowanego na poszczególnych etapach terapii cukrzycy typu 2 (SPTD 2012, WHO 2012, MZ 21/12/2012).</i>	34
<i>Tabela 5. Refundowane dostępne w Polsce preparaty z grupy pochodnych sulfonylomocznika i metforminy wraz ze wskazaniem odpłatności dla wskazania cukrzyca (za http://www.mz.gov.pl/). ..</i>	51



3.4 Spis wykresów

<i>Wykres 1. Szczegółowy schemat leczenia cukrzycy typu 2 (za SPTD 2012).</i>	22
<i>Wykres 2. Sposób określenia populacji docelowej dla dapagliflozyny.</i>	30