



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Ristfor (sitagliptyna/metformina)
we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-24/2014

Data ukończenia: sierpień 2014 r.

Wykaz skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologist
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>)
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BI	Insulina bazalna
CDA	Canadian Diabetes Association
CENTRAL	Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i> (ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUR	Iloraz kosztu i efektu (ang. <i>cost utility ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobowa
DPP-4	Inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (ang. <i>European Association of Study of Diabetes</i>)
EBM	Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych (ang. ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EC	Komisja Europejska (ang. <i>European Commission</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Excerpta Medica Database</i>)
EPAR	Europejski Publiczny Raport Oceniający (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol, złożony z 5 domen (ang. <i>EuroQOL five dimensions questionnaire</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FPG	Poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GLP-1	Agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1
GMMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HOMA	Pomiar insulinooporności metodą oceny homeostazy (ang. <i>Homeostatic Model Assessment</i>)
HOMA-β	Ocena modelu homeostazy (HOMA) czynności komórek β trzustki
HOMA-IR	Współczynnik insulinooporności (mmol/L x μU/ml) = stężenie glukozy na czczo (mmol/L) x stężenie insuliny na czczo (μU/ml)/22,5
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
IGT	Upośledzona tolerancja glukozy (ang. <i>Impaired Glucosed Tolerance</i>)
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie
LADA	Utajona cukrzyca autoimmunologiczna dorosłych (ang. <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>).
m.ż.	Miesiąc życia
MEDLINE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
MESH	Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
MET	Metformina
MODY	Cukrzyca typu 2 występująca u osób młodych (ang. <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>)
MTRAC	Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee
MZ	Ministerstwo Zdrowia

N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NOS	Kwestionariusz oceny badań nierandomizowanych (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
NPH	Insuliny o średnio długim czasie działania (ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PICO	Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLA	Placebo
PP	Analiza <i>per protocol</i>
PPARγ	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>)
PPG	Poziom glukozy mierzony po posiłku
PSM/SU	Pochodne sulfonilomocznika
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
RB	Korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	Względna redukcja odsetka (ang. <i>Relative Rate Reduction</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SGLT-2	Inhibitory glukozowo-sodowego transportera 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SITA	Sitagliptyna
SMC	Scottish Medicines Consortium
SU	Sulfonilomocznik
TID	Dawkowanie trzy razy na dobę
TZD	Tiazolidynodion
UMHS	University of Michigan Health System

URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych
WMD	Średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZN	Zdarzenia niepożądane

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BIOTON S.A.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (BIOTON S.A.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (BIOTON S.A.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.


Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	11
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	13
2.4. Problem zdrowotny.....	19
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	27
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	27
2.5.2. Status rejestracyjny	27
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	30
3. Ocena analizy klinicznej	30
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	30
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	30
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	38
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	40
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	44
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	44
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	44
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	55
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	56
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	57
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	64
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	73
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	75
4. Ocena analizy ekonomicznej	80
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	80
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	81
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	86
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	89
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	90
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	90
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	91
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	91
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	92
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	93
5. Ocena analizy wpływu na budżet	94
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	94
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	96

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	97
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	97
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	102
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	103
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	104
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	104
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	104
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	105
9.1. Rekomendacje kliniczne	105
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	107
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	109
11. Opinie ekspertów.....	110
12. Kluczowe informacje i wnioski	112
13. Źródła.....	120
14. Załączniki	122

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)		07.07.2014; MZ-PLR-460-20367-49/SM/14
Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:		
<input checked="" type="checkbox"/>	objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku	
<input type="checkbox"/>	podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku	
Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)		
<p><u>Lek:</u> Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50 mg/1000 mg, 56 tabl. EAN: 5901549324532</p> <p><u>Wnioskowane wskazanie:</u> 1) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m2 lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych. 2) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>		
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)		
<input checked="" type="checkbox"/>	lek, dostępny w aptece na receptę:	
<input type="checkbox"/>	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń	
<input checked="" type="checkbox"/>	we wskazaniu określonym stanem klinicznym	
<input type="checkbox"/>	lek stosowany w ramach programu lekowego	
<input type="checkbox"/>	lek stosowany w ramach chemioterapii:	
<input type="checkbox"/>	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń	
<input type="checkbox"/>	we wskazaniu określonym stanem klinicznym	
<input type="checkbox"/>	lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione	
Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji): 30%		
Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)		
		
Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?		
<input type="checkbox"/>	TAK	<input checked="" type="checkbox"/> NIE
Analizy załączone do wniosku:		
<input checked="" type="checkbox"/>	analiza kliniczna	
<input checked="" type="checkbox"/>	analiza problemu decyzyjnego	
<input checked="" type="checkbox"/>	analiza ekonomiczna	
<input checked="" type="checkbox"/>	analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
<input checked="" type="checkbox"/>	analiza racjonalizacyjna	
<input type="checkbox"/>	inne:	

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: BIOTON S.A., ul. Starościńska 5, 02- 516 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck Sharp and Dohme LTD., Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Podmiot odpowiedzialny	Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego
Merck Sharp and Dohme LTD., Wielka Brytania	Sitagliptinum	Tesavel
	Sitagliptinum	Januvia
	Sitagliptinum	Xelevia
	Sitagliptinum	Ristaben
	Sitagliptinum, Metformini hydrochloridum	Efficib
	Sitagliptinum, Metformini hydrochloridum	Janumet
	Sitagliptinum, Metformini hydrochloridum	Velmetia

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> [dostęp: 24.06.2014]; Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [dostęp: 24.06.2014].

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Podmiot odpowiedzialny	Substancja czynna	Nazwa produktu leczniczego
Pochodne sulfonilomocznika		
Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Glibenclamidum	Euclamin
Merck Farma y Quimica S.L.	Glibenclamidum + Metformini hydrochloridum	Glucovance 1000/5
Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Tolbutamidum	Diabetol
Pfizer Europe MA EEIG	Glipizidum	Glibenese GITS
KRKA D.D.		Antidiab
Farmaceutyczna Spółdzielnia Prac Galena		Glipizide BP
Boehringer Ingelheim International GmbH	Gliquidonum	Glurenorm
ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.	Gliclazidum	Glydium MR 30 mg
Actavis Group PTC ehf.		Glydium MR 60 mg
Sandoz GmbH		Normodiab MR
SymPhar Sp. z o.o.		Salson
+pharma arzneimittel GmbH		Symazide MR
Tramco Sp. z o.o.		Zeglidia
STADA Arzneimittel AG		Diaprel MR
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.		Clazistada
L.Molteni & C. dei F.lii Alitti Societa di Esercizio S.p.A.		Diabezidum
Generics [UK] Ltd.		Diabrezide
Les Laboratoires Servier		Diagen
ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Spółka Akcyjna		Diamicron 30 mg
Les Laboratoires Servier		Diaprel MR (30 mg)
ICN Polfa Rzeszów S.A.		Diaprel MR (60 mg)
Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena		Diazidan
Disphar International B.V.		Glazide
Woerwag Pharma GmbH & Co. KG		Gliclabare
1A Pharma GmbH		Gliclada
Gentian Generics Limited		Gliclagamma MR
Lupin (Europe) Ltd.		Gliclazide – 1A Pharma
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.		Gliclazide Gentian Generics
Apotex Europe B.V.		Gliclazide Lupin
Egis Pharmaceuticals PLC		Glimatin SR
Sanofi-Aventis		Glisan MR
		Gluctam MR 30 mg
		Gluctam MR 60 mg
		Amaryl 1

Deutschland GmbH	Glimepiridum	Amaryl 2
		Amaryl 3
		Amaryl 4
Bioton S.A.		Avaron
Biofarm Sp. z o.o.		Diaril
Egis Pharmaceuticals PLC		Glemid
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.		Glibetic 1 mg
		Glibetic 2 mg
		Glibetic 3 mg
		Glibetic 4 mg
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.		Glibezid 4
		Glibezid 6
ICN Polfa Rzeszów S.A.		Glidamid
Woerwag Pharma GmbH & Co. KG		Glimegamma
Accord Healthcare Ltd.		Glimepiride Accord
Arrow Poland S.A.		Glimepiride Arrow
Sandoz GmbH		Glimesan 1
1A Pharma GmbH		Glimesan 2
		Glimesan 3
		Glimesan 4
	Glipid	
Genexo Sp. z o.o.	Glitoprel	
Polfarmex S.A.	Lamar	
Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.	Melyd 1 mg	
STADA Arzneimittel AG	Melyd 2 mg	
	Melyd 3 mg	
	Melyd 4 mg	
	Melyd 5 mg	
	Melyd 6 mg	
	Pemidal	
Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Synglic	
SymPhar Sp. z o.o.		
Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.	Pioglitazonum, Glimepiridum	Tandemact
Metformina		
Bioton S.A.	Metformini hydrochloridum	Avamina
Sandoz GmbH		Etform 500
		Etform 850
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.		Formetic
Merck Sante s.a.s.		Glucophage
		Glucophage XR
		Glucovance 1000/5
		Glumetsan 500
PRO.MED.CS. Praha a.s.		Glumetsan 850
		Insustim
Actavis Group PTC ehf.		Langerin
Zentiva, a.s.		Metfogamma 500
Woerwag Pharma GmbH & Co. KG		Metfogamma 850
		Metfogamma 1000
		Metformax 500
		Metformax 850
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.		Metformax 1000
		Metformax SR 500
		Metformin Aurobindo
		Metformin Bluefish
		Metformin Galena
		Metformin USV
		Metformin Vitabalans
		Metformin-1A Pharma
		Metifor
		Metral
Generics [UK] Ltd.		Mylformet
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.		Normaglic
Berlin-Chemie AG (Menarini Group)		Siofor 500
		Siofor 850
	Siofor 1000	
Agoniści receptora GLP-1		
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG	Eksenatyd	Bydureon
Novo Nordisk A/S		Byetta
		Victoza

Sanofi-Aventis Groupe		Liraglutyd	Lyxumia
Inhibitory DPP-4			
Merck Sharp & Dohme Ltd.	Sitagliptyna	Xelevia	
		Ristaben	
		Januvia	
		Tesavel	
	Sitagliptyna + metformina	Janumet	
		Efficib	
Boehringer Ingelheim Intern.	Linagliptyna	Trajenta	
	Linagliptyna + metformina	Jentadueto	
Novartis Europharm Ltd.	Wildagliptyna	Galvus	
		Jalra	
		Xiliarx	
	Wildagliptyna + metformina	Zomarist	
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG	Saksagliptyna + metformina	Komboglyze	
	Saksagliptyna	Onglyza	
Takeda Pharma A/S	Alogliptyna	Vipidia	
	Alogliptyna + metformina	Vipdomet	
	Alogliptyna + pioglitazon	Incesync	
Inhibitory SGLT-2			
Janssen-Cilag International NV	Kanagliflozyna	Invokana	
	Kanagliflozyna + metformina	Vokanamet	
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG	Dapagliflozyna	Forxiga	
Boehringer Ingelheim Intern. GmbH	Empagliflozyna	Jardiance	
Insulina			
Insulina NPH			
Bioton S.A.	Insulinum isophanum	Gensulin N	
Eli Lilly Nederland B.V.		Humulin N	
Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.		Humulin N KwikPen	
		Polhumlin N	
Novo Nordisk A/S		Insulatard	
		Insulatard FlexPen	
		Insulatard Innolet	
		Insulatard Novolet	
		Insulatard Penfill	
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH		Insuman	
Długo działające analogi insuliny			
Novo Nordisk A/S	Insulinum detemirum	Levemir	
	Insulinum glargine	Lantus	

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> [dostęp: 24.06.2014]; Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [dostęp: 24.06.2014].

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 07.07.2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 07.07.2014 r., znak: MZ-PLR-460-20367-49/SM/14, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina) tabletki powlekane, 56 tabl., 50 mg/1000 mg, kod EAN: 5901549324532

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- [REDAKTOWANE]. Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego produktu. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - marzec 2014.
- [REDAKTOWANE]. Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - marzec 2014.
- [REDAKTOWANE]. Sitagliptyna (Ristaben®) i sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą (Ristfor®) w terapii dwulekowej chorych z cukrzycą typu 2. Analiza użyteczności kosztów. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014.
- [REDAKTOWANE]. Sitagliptyna (Ristaben®) i sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą (Ristfor®) w terapii trzylekowej chorych z cukrzycą typu 2. Analiza minimalizacji. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014.
- [REDAKTOWANE]. Ristaben i Ristfor w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014
- [REDAKTOWANE]. Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna produktu. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano MZ pismem z dnia 28.07.2014 r., znak: AOTM-OT-4350-24(10)/TT/2014. Pismem z dnia 30.07.2014, znak MZ-PLR-460-21331-13/MKR/14 Ministerstwo Zdrowia wezwało Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie pismem z dnia 05.08.2014 r., znak: MZ-PLR-460-20367-60/SM/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia do przedłożonych analiz, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- [REDAKTOWANE]. Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - marzec 2014.
- [REDAKTOWANE]. Sitagliptyna (Ristaben®) i sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą (Ristfor®) w terapii dwulekowej chorych z cukrzycą typu 2. Analiza użyteczności kosztów. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014.
- [REDAKTOWANE]. Sitagliptyna (Ristaben®) i sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą (Ristfor®) w terapii trzylekowej chorych z cukrzycą typu 2. Analiza minimalizacji. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014.

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

Wnioskowany produkt leczniczy Ristfor (sitagliptyna/metformina), stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2, nie był przedmiotem oceny Agencji. Natomiast Rada Konsultacyjna wydała stanowisko dotyczące preparatu Xelevia (sitagliptyna) oraz Januvia (sitagliptyna) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. [Źródło: www.aotm.gov.pl].

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Sitagliptyna (Januvia) we wskazananiu:</p> <p>1) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych.</p> <p>2) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225 /201 4 z dnia 28 lipca 201 4 r / Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) we wnioskowanych wskazaniach, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością. Rada wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – nie będą znacząco rosły, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta w stosunku do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do Stanowiska Rady Przejrzystości</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u> Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Januvia (sitagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie w cukrzycy punktów końcowych</p>
<p>Sitagliptyna (Januvia) we wskazananiu: leczenie cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u> Sitagliptyna jest kolejnym lekiem z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) stosowanym w cukrzycy typu 2. Brak jest danych na jej przewagę nad innymi lekami z tej grupy, stąd może być finansowana ze środków publicznych na tych samych zasadach jak pozostałe preparaty z grupy inhibitorów DPP-4.</p>
<p>Sitagliptyna (Xelevia) we wskazananiu: leczenie cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u> Sitagliptyna jest kolejnym lekiem z grupy inhibitorów DPP-4 (dipeptydylopeptydazy 4) stosowanym w cukrzycy typu 2. Brak jest danych wskazujących na jej przewagę nad innymi lekami z tej grupy, stąd może być finansowana ze środków publicznych na tych samych zasadach jak pozostałe preparaty z grupy inhibitorów DPP-4.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Sitagliptyna (Januvia) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie stanowiska</u> Dostępne wyniki badań sitagliptyny potwierdzają jej efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich punktów końcowych, głównie parametrów biochemicznych w postaci poziomów glikemii i HbA1c, która nie różni się od efektywności pochodnych sulfonilomocznika. Wyniki te oparte są na relatywnie krótkotrwałej obserwacji, co w przypadku przewlekłego charakteru cukrzycy typu 2 nie umożliwia oceny efektywności pod względem twardych punktów końcowych. Sitagliptyna ma odmienny od pozostałych leków obniżających poziom glukozy mechanizm działania, który jednocześnie może mieć wpływ na układ immunologiczny. Wyniki badań wskazują na podwyższone ryzyko infekcji, reakcji nadwrażliwości oraz zaburzeń autoimmunologicznych u pacjentów leczonych sitagliptyną. Zastosowanie schematów zawierających sitagliptynę spowodowałoby znaczny wzrost kosztów terapii cukrzycy typu 2 przy efektywności klinicznej podobnej do innych leków, obecnie stosowanych. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania sitagliptyny ze środków publicznych.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zestawienie stanowisk i rekomendacji AOTM dotyczących technologii alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej: [Źródło: www.aotm.gov.pl].

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Inhibitory DPP-4		
Saksagliptyna (Onglyza) we wskazaniu: 1) dwulekowa terapia doustna, w skojarzeniu z: (1) metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; (2) pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe; 2) trójlekowa terapia doustna, w skojarzeniu z: (3) metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest	Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) (kod EAN: 5909990729357) we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Prezes Agencji uważa proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający oraz wskazuje na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu lub trójlekowej – zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta będą porównywalne do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika. Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Onglyza (saksagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie punktów końcowych (zawał, udar, niedokrwienie kończyny).

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii</p> <p>Wildagliptyna + metforminy chlorowodorek (Eucreas) w leczeniu cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonylomocznika</p>	<p>Stanowisko RP nr 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli glikemii mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii, metforminy w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem, bądź wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowane wskazania do stosowania leku Eucreas są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanym z refundacją produktu leczniczego Eucreas, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</p>
<p>Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2</p>	<p>Stanowisko RP nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Kontynuowanie terapii produktem Galvus może być stosowane powyżej 6 miesięcy jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie HbA_{1c} o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy). Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej z 30% odpłatnością dla pacjenta. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</p> <p>Uzasadnienie: W badaniach klinicznych wysokiej jakości (<i>non-inferiority</i>) wykazano, że zastosowanie wildagliptyna (lek Galvus) w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonylomocznika jest nie mniej skuteczne niż pochodnych sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzone drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA_{1c} lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonylomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn.: redukcję HbA_{1c} o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.</p>
<p>Linagliptyna (Trajenta) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”</p>	<p>Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,</p> <ul style="list-style-type: none"> – w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych. <p><u>Uzasadnienie:</u> Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4).</p>
<p>Linagliptyna (Trajenta) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”</p>	<p>Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, – w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych. <p><u>Uzasadnienie:</u> Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4).</p>
<p>Saksagliptyna (Onglyza) leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Stanowisko RK nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Saksagliptyna należy do grupy leków działających poprzez układy inkretynowe, o udowodnionym efekcie hipoglikemizującym, z których dwa preparaty (eksenatyd i liraglutyd) były uprzednio zakwalifikowane do finansowania z 50% odpłatnością. W odróżnieniu od poprzednio rekomendowanych leków z grupy inkretyn, wnioskowany preparat jest stosowany</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		doustnie.
Wildagliptyna + metforminy chlorowodorek (Eucreas) 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	Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50% . <u>Uzasadnienie:</u> Eucreas jest preparatem złożonym, zawierającym wildagliptynę oraz metforminę w dawkach stosowanych standardowo w praktyce klinicznej, ale tańszym od obu składników podawanych oddzielnie. Wobec tego, oraz w świetle poprzedniej decyzji dotyczącej wildagliptyny, w postaci produktu leczniczego Galvus, Rada uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Eucreas jako świadczenia gwarantowanego, na tych samych warunkach jak Galvus.
Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku Galvus w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością .
Agoniści receptora GLP-1		
Bydureon (eksenatyd) w leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA _{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m ²	Stanowisko RP nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd) we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej. Zasadne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka , polegającego na obniżeniu ceny wnioskowanego produktu leczniczego do poziomu kosztów leczenia insulinami. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe średniej jakości wskazują na umiarkowany wpływ ekstenatytu na drugorzędowe punkty końcowe we wnioskowanym wskazaniu. Eksenatyd jest wymieniany w rekomendacjach niektórych towarzystw naukowych do stosowania w ściśle określonych populacjach, zbliżonych do wnioskowanej.
Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA _{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m ²	Stanowisko RP nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) w wnioskowanym wskazaniu w obrębie wspólnej grupy limitowej z długodziałającymi analogami insuliny. Równocześnie Rada zwraca uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, to znaczy uzyskano obniżenie poziomu HbA _{1c} o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych. <u>Uzasadnienie:</u> Liraglutyd należy do analogów GLP-1. Według dostępnych danych klinicznych leki z tej grupy mogą być stosowane jako leki drugo- i trzeciorzędowe u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leku pierwszorzędowych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane pochodzące z wskazują, że analogi GLP-1, w tym liraglutyd może przyczyniać się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością. W badaniach klinicznych wykazano, że wykazuje przewagę nad insuliną glargine pod względem redukcji stężenia HbA _{1c} , BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Ponadto liraglutyd okazał się skuteczniejszy od innego analogu GLP-1, ekstenatytu pod względem redukcji stężenia HbA _{1c} a także poziomu glukozy na

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutynu był porównywalny do komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi liraglutyn (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA _{1c} co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%).
Victoza (liraglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku Victoza (liraglutyd), jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. Uzasadnienie: Victoza jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków – inkretyn, wykazujących lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność w terapii cukrzycy, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA _{1c} i poziomem glikemii w surowicy krwi. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponuje zastosowanie 50% odpłatności i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkretyn - eksenatydu.
Byetta (eksenatyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 w ramach wykazu leków refundowanych	Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. Uzasadnienie: Eksenatyd jest lekiem należącym do nowej grupy leków działających na mechanizm uwalniania insuliny przez białko GIP. Eksenatyd wykazuje lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA _{1c} i poziomem glikemii w surowicy krwi. W świetle nowych danych na temat bezpieczeństwa, zawartych w analizie dostarczonej przez wnioskodawcę, w których nie potwierdzono istotnego związku pomiędzy stosowaniem eksenatydu a występowaniem ostrego krwotocznego zapalenia trzustki, Rada Konsultacyjna rekomenduje wpisanie preparatu Byetta (eksenatyd) na listę leków refundowanych. Dla osiągnięcia kontroli nad przepisywaniem tak drogiego preparatu, RK rekomenduje zastosowanie 50% odpłatności.
Byetta (eksenatyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 - finansowanie ze środków publicznych	Stanowisko nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Byetta (eksenatydu) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie: Eksenatyd jest nowym lekiem, podawanym w iniekcjach, plasującym się w terapii cukrzycy pomiędzy doustnymi lekami hipoglikemizującymi a insulinami. Eksenatyd wykazuje podobną do insuliny skuteczność, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA _{1c} i poziomem glikemii w surowicy krwi na czczo, ale krótkotrwałe badania kliniczne, w perspektywie przewlekłego schorzenia, jakim jest cukrzyca, nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących twardych punktów końcowych ani bezpieczeństwa pacjentów. Eksenatyd jest technologią zdecydowanie droższą od innych strategii leczenia farmakologicznego cukrzycy.
Insuliny		
Insulina detemir (Levemir[®]) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 146/2013 z dnia 29	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne refundowanie

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	lipca 2013 r. / Rekomendacja nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	leku Levemir we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu II leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. Rada Przejrzystości uważa za zasadne refundowanie leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu II, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca (HbA1c \geq 8%), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny, proponowany poziom odpłatności ustalono na poziomie 30%. / Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir® we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. / Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), (kod EAN: 5909990895717) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie, oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”, z kategorią odpłatności 30% limitu finansowania. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMEA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna na posiedzeniu w dniu 29.03.2010 r. omawiała dokumenty otrzymane w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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

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

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu. [Moczulski 2010]

Tabela 3. Różnicowanie typów cukrzycy

	Typ 1	Typ 2
Patogeneza	Brak insuliny	Względny niedobór insuliny
Budowa ciała	Asteniczna	Najczęściej pykniczna/otyłość (40% przypadków)
Początek choroby	Często nagły (kilka tygodni)	Powolny (kilka miesięcy, lata)
Wiek w chwili wystąpienia hiperglikemii	<35 r.ż. (najczęściej <20 r.ż.)	>35 r.ż.
Objawy kliniczne hiperglikemii	Gwałtownie narastające w ciągu kilku tygodni (chory szuka pomocy lekarskiej)	Dyskretne, często niezauważalne, o miernym nasileniu narastającym w ciągu kilku miesięcy
Acetonuria	Obecna	Brak
Reakcja na pochodne	Brak	Dobra

	Typ 1	Typ 2
sulfonylomocznika		
Leczenie insuliną	Konieczne	Potrzebne tylko w razie wyczerpania rezerw insuliny endogennej
Stężenie peptydu C na czczo	<0,1 nmol/l	Prawidłowe lub podwyższone
Stężenie peptydu C po stymulacji	Brak wzrostu	Wzrost zachowany
Przeciwciała przeciw wyspowe (IAA, GADA, IA-2A)	Wzrost miana	Brak
Liczba czynnych komórek Langerhasa	<10% wartości prawidłowej	Umiarkowanie zmniejszona

[źródło: Szendzielorz-Honisz 2012]

Postacie graniczne

Wyróżnia się także inne postacie cukrzycy o nietypowym przebiegu, m. in. postać LADA oraz MODY. Postać LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) charakteryzuje się długotrwałym, tłym przebiegiem. Do ujawnienia się pełnego obrazu choroby, zwykle dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia. Może to prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych, zamiast włączenia do leczenia insulinoterapii. Natomiast cukrzyca typu MODY (*maturity onset diabetes if youth*) jest postacią graniczną. Występuje w wieku typowym dla cukrzycy typu 1, ale jej przebieg kliniczny przypomina cukrzycę typu 2. [Szczeklik 2013]

Tabela 4. Różnicowanie postaci granicznych cukrzycy

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

Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznaną (nierozpoznana). [Szczeklik 2013]

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). [Moczulski 2010]

Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) w Polsce zapadalność na cukrzycę w populacji między 20 z 79 r.ż. wynosi 9,1%, natomiast na świecie 5,1%. Dziś częstość występowania cukrzycy najszybciej rośnie w krajach rozwijających się (zwłaszcza w Indiach).

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. [Szczeklik 2013]

Etiologia i patogeneza

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

Klasyfikacja

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

Tabela 5. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg American Diabetes Association

Typ cukrzycy	Przyczyna
Cukrzyca typu 1	- Wywołana procesem immunologicznym - Idiopatyczna
Cukrzyca typu 2	-
Inne typy cukrzycy	- Defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β - Defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny - Choroby trzustki - Choroby układu dokrewnego - Leki - Choroby infekcyjne - Rzadkie formy o podłożu immunologicznym - Inne zespoły genetyczne
Cukrzyca ciążowa	-

[źródło: Korzeniowska 2008]

Obraz kliniczny

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

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

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wcześniej wykryta łatwo się leczy przy pomocy diety i leków doustnych. Podawanie insuliny jest zazwyczaj konieczne po kilku latach choroby. Gdy dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, skuteczne leczenie cukrzycy zostaje znacznie utrudnione. Cukrzyca może towarzyszyć zmianom skórno, zaburzeniom ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu. [Szczeklik 2013, Moczulski 2010]

Diagnostyka

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

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

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

W zaleceniach American Diabetes Association z 2010 r. w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA_{1c} (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA_{1c} wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 – 6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA_{1c} $>6,5\%$. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczania HbA_{1c}. [Szczeklik 2013, Moczulski 2010]

Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkim typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie algorytmu wielokrotnych

wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii. Natomiast w cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Leczenie nefarmakologiczne

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

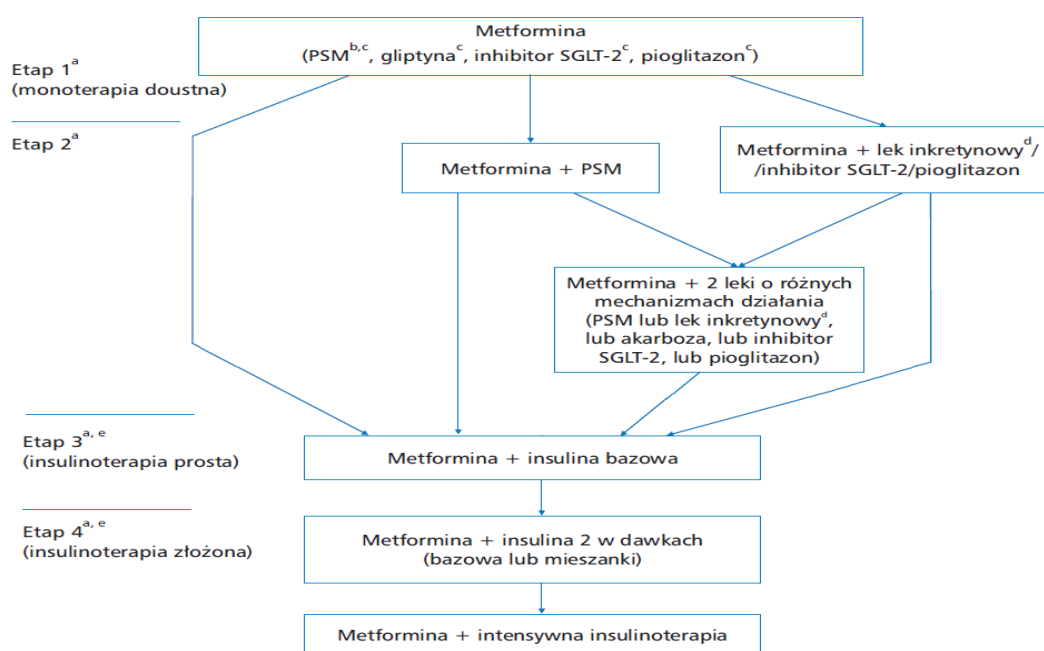
Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). [Moczulski 2010]

Leczenie farmakologiczne

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

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące:
 - pochodne sulfonylomocznika (PSM) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd
 - pochodne meglitynidu (**glinidy**) – repaglinid, nateglinid
- leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu – metformina
 - leki hamujące α -glukozydazę – akarboza
 - inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane **gliptynami**, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksyzenatyd
 - tiazolidynodiony (TZD) zwane **glitazonami** są agonistami receptorów jądrowych PPAR- γ – pioglitazon, rosiglitazon
 - leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna [Szczeklik 2013]



Rycina 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [Zalecenia PTD 2014]

PSM – pochodna sulfonylomocznika

^a – na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

^b – rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

^c – w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

^d – agonista receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 (gliptyna)

^e – istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych (oprócz metforminy) leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją.

Pochodne sulfonylomocznika stanowią grupę leków, których wspólną cechą budowy jest występowanie cząsteczki sulfonylomocznikowej i różnych rodników, które decydują o sile i czasie działania. Rola grupy sulfonylomocznikowej polega prawdopodobnie na ułatwianiu wiązania z właściwym miejscem receptora na komórce β trzustki.

Pochodne sulfonylomocznika wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu cukrzycy typu 2, choć ze względu na działania niepożądane powoli są one wypierane przez inne leki. W Polsce najczęściej stosuje się pochodne sulfonylomocznika nowej generacji: glimepiryd, gliklazyd i glipizyd, a w wyjątkowych sytuacjach glikenklamid (gliburyd), glikwidon oraz tolbutamid.

Pochodne meglitynidu (glinidy) to stosunkowo nowa grupa leków przeciwcukrzycowych o budowie chemicznej przypominającej cząsteczkę meglitynidu, który z kolei jest podobny do glibenklamidu, ale nie zawiera grupy sulfonylomocznikowej. Mechanizm działania pochodnych meglitynidu jest podobny do mechanizmu pochodnych sulfonylomocznika, a więc polega na stymulacji wydzielania insuliny.

Metformina w ostatnich latach stała się lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Jest to dziś jedyna **pochodna biguanidu** stosowana w leczeniu tej choroby. Działanie metforminy wiąże się z wpływem na kinazę białkową aktywowaną przez monofosforan adenozyliny (ważny enzym uczestniczący w regulacji homeostazy energetycznej komórki). Prowadzi to do zahamowania glukoneogenezy, głównego czynnika odpowiedzialnego za wartość glikemii na czczo. Lek na ogół nie powoduje zwiększenia wydzielania insuliny, choć niedawno wykazano, że pobudza wydzielanie GLP-1.

Akarboza (inhibitor α -glukozydazy) hamuje aktywność 5α -glukozydazy, która odpowiada za rozkład cukrów złożonych i dwucukrów do monosacharydów. Ponieważ węglowodany ulegają absorpcji z przewodu pokarmowego w postaci monosacharydów, zahamowanie aktywności 5α -glukozydazy prowadzi do zmniejszenia ich wchłaniania, co wiąże się z mniejszą glikemią poposiłkową.

Leki o mechanizmie działania opartym na **efekcie inkretynowym** (czyli efekcie większego wydzielania insuliny po doustnym podaniu glukozy w porównaniu z podaniem dożylnym; za efekt odpowiedzialne są hormony przewodu pokarmowego tzw. inkretyny) – po wykazaniu korzystnego działania inkretyny GLP-1 w cukrzycy typ 2 powstały dwie nowe grupy leków:

1. stymulujące receptor GLP-1 (agoniści GLP-1), odporne na DPP-4
2. inhibitory DPP-4, zwiększające stężenie endogennego GLP-1.

Mechanizm działania **agonistów peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1)** w cukrzycy typu 2 wynika z odtworzenia upośledzonego w tej chorobie efektu inkretynowego. Leki te wpływają na glikemie powodując:

- poprawę funkcji komórek β (przywrócenie ich wrażliwości na glukozę, zwiększenie wydzielania insuliny)
- hamowanie wydzielania glukagonu przez komórki α trzustki
- spowolnienie opróżniania żołądka.

Druga grupa leków o mechanizmie działania opartym na efekcie inkretynowym to **inhibitory peptydazy dipeptydylowej (DPP-4)**, które hamują działanie tego enzymu, który szybko i skutecznie degraduje GLP-1. Dzięki zahamowanej aktywności DPP-4 można wydłużyć okres półtrwania endogennego GLP-1, a w efekcie zwiększyć ilość GLP-1 w organizmie i nasilić jego działanie biologiczne. W wyniku zwiększenia stężenia GIP i GLP-1 inhibitory DPP-4:

- poprawiają wrażliwość komórek β trzustki na glukozę, co skutkuje wydzielaniem większej ilości insuliny pod wpływem glukozy
- poprawiają wrażliwość komórek α trzustki na glukozę, co prowadzi do wydzielania glukagonu w ilościach bardziej dostosowanych do stężenia glukozy
- zwiększają współczynnik insulina-glukagon w czasie hiperglikemii, co przedkłada się na mniejsze wytwarzanie glukozy przez wątrobę na czczo i po posiłku, a w konsekwencji za zmniejszenie glikemii.

Tiazolidynodiony zmniejszają insulinooporność, aktywując receptor aktywowany proliferatorami peroksosomów typu γ (PPAR- γ). Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 2 wykorzystuje się dwa leki z tej grupy: pioglitazon i rozyglitazon. [Moczulski 2010]

Nową grupą leków w leczeniu cukrzycy 2 są **inhibitory glukozy-sodowego transportera 2 (SGLT-2)**. Transportery te zlokalizowane w cewkach bliższych nefronu i odpowiedzialne są za resorpcję około 90% glukozy z moczu. Blokada tego układu transportującego prowadzi do glukozurii (obecności glukozy w moczu) i obniżenia glikemii. Poza obniżaniem glikemii inhibitory SGLT-2 powodują też redukcję masy ciała i ciśnienia tętniczego. [Przybysławski 2013]

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

Insulina działa anabolicznie, wpływając na gospodarkę węglowodanową, tłuszczową i białkową. Jest jedynym znanym hormonem, który skutecznie obniża stężenie glukozy w surowicy, dlatego jej bezwzględny lub względny niedobór wiąże się z hiperglikemią. Niewątpliwie do ujawnienia się niedoboru insuliny przyczynia się wzrost insulinooporności, jednak u chorych na cukrzycę typu 2 to postępujące pogarszanie się zdolności komórek β trzustki do wydzielania insuliny jest głównym mechanizmem progresji choroby. W zaawansowanych stadiach konieczne jest uzupełnianie tego hormonu. Insulina jest lekiem pierwszego rzutu m.in. w leczeniu cukrzycy typu 1, jednak w przypadku cukrzycy typu 2 wskazana to insulino terapii są bardziej skomplikowane. Uważa się, że insulinę powinno się włączać do leczenia dopiero, gdy HbA_{1c} przekroczy 7% mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek leków doustnych.

W Polsce stosuje się właściwie wyłącznie biosyntetyczne insuliny ludzkie i analogi insuliny. Analogi insuliny to peptydy o budowie prawie identycznej z insuliną ludzką. Poddane niewielkim modyfikacjom zmieniającym ich farmakokinetykę zachowują jednak pełne działanie biologiczne. [Moczulski 2010]

Tabela 6. Rodzaje insuliny ludzkiej i ich analogów

Rodzaj	Preparat	Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
Analogi insuliny szybko działające	aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	lispro	15 min	40-60 min	3-5 h
Insuliny krótko działające	neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
Insuliny średnio długo działające	izofanowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
Analogi insuliny długo działające	detemir	1,5-2 h	3 (4)-14 h	≤24 h
	glargine	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h

[Źródło: Szczeklik 2013]

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

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

Insulinoterapia prosta to skojarzone leczenie lekami doustnymi (zwykle metforminą) i insuliną podstawową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem), natomiast **insulinoterapia złożona** opiera się na stosowaniu mieszanek insulinowych i intensywnej insulinoterapii. Stosowanie mieszanek insulinowych jest podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2. **Intensywna insulinoterapia** to metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. [Szczeklik 2013]

Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem postępującym od dominującej insulinooporności do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . Kiedy to nastąpi skuteczne jest wdrożenie (oprócz leków poprawiających insulino wrażliwość) także leków pobudzających wydzielanie insuliny. W przypadku nieskuteczności doustnych leków przeciw cukrzycowych wymagane jest leczenie insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań. [Szczeklik 2013]

Powikłania cukrzycy

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

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. [PTD 2013]

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makroangiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. [Szczekliki 2013]

Tabela 7. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych

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

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

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	<p>zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy).</p> <p><u>Postaci zmian kostnych:</u> osteopenia i osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa.</p> <p>Zaburzenia psychologiczne i psychiczne – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa. Chorzy na cukrzycę z powodu nieuleczalnego charakteru choroby wymagają wsparcia psychospołecznego. Ważne w działaniach chorego jest poczucie wpływu na przebieg choroby, które jest silniejsze u osób wykształconych i umiejących sobie radzić w trudnych sytuacjach.</p>

[źródła: Moczulski 2010, zalecenia PTD 2013]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 8. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50 mg/1000 mg, 56 tabl. EAN: 5901549324532
Substancja czynna	Sitagliptyna/metformina
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania	<p><u>Sitagliptyna</u> Fosforan sitagliptyny po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory DPP-4 są substancjami o działaniu wzmacniającym działanie inkretyn. Hamując enzym DPP-4, sitagliptyna zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych inkretyn – glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulिनotropowego (GIP). Inkretyny stanowią część systemu endogennej uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki. GLP-1 obniża również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie. Kiedy stężenie glukozy w krwi jest niskie, nie następuje wzmocnienie uwalniania insuliny ani hamowanie wydzielania glukagonu.</p> <p><u>Metformina</u> Metformina jest biguanidem o właściwościach przeciwcukrzycowych, który zmniejsza stężenia glukozy w osoczu, na czczo i po posiłku. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii. Metformina może działać w trzech mechanizmach: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; • umiarkowanie zwiększając wrażliwość na insulinę w tkance mięśniowej, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie; • opóźniając wchłanianie glukozy w jelitach. Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, działając na syntezę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe określonych rodzajów transporterów glukozy w błonie komórkowej (GLUT1 i GLUT-4).</p>

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
--------------------------------	-----------

<p>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p> <p>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</p>	15.03.2010
<p>Wnioskowane wskazanie</p>	<p>1) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych.</p> <p>2) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>
<p>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Ristfor należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.</p>
<p>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego*</p>	<p>Ristfor jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPARγ) (np. tiazolidynodionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPARγ</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Ristfor przeciwwskazany jest u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - cukrzycową kwasicą ketonową, cukrzycowym stanem przedśpiączkowym; - umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60mL/min); - ostrymi stanami mogącymi zmieniać czynność nerek, jak na przykład: <ul style="list-style-type: none"> - odwodnienie, - ciężkie zakażenie, - wstrząs, - donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod - ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak: <ul style="list-style-type: none"> - niewydolność serca lub układu oddechowego, - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, - wstrząs; - zaburzeniami czynności wątroby; - ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem; - karmiących piersią.
<p>Lek sierocy (TAK/NIE)</p>	<p>NIE</p>

*** Wskazanie wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Ristfor u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:**

Ristfor wskazany jest do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

Ristfor wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i sulfonilomocznika.

Ristfor jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynodionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ .

Ristfor jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u

pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Uwagi do procedury rejestracyjnej

Produkt leczniczy Ristfor (sitagliptyna/metformina) jest klonem produktu Janumet (sitagliptyna/metformina) i został dopuszczony do obrotu na zasadzie art. 10c Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgodnie z którym „W następstwie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadający pozwolenie może zezwolić na wykorzystanie dokumentacji farmaceutycznej, przedklinicznej i klinicznej zawartej w dokumentacji produktu leczniczego, do celów rozpatrywania kolejnych wniosków odnoszących się do innych produktów leczniczych posiadających ten sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych oraz taką samą postać farmaceutyczną”.

Ristfor został więc dopuszczony do obrotu w ramach aplikacji skróconej, tj. za wykorzystaniem dokumentacji farmaceutycznej, przedklinicznej i klinicznej leku Janumet, za zgodą (tzw. „informed consent”) podmiotu odpowiedzialnego - Merck Sharp & Dohme Ltd.

Ubieganie się o dopuszczenie do obrotu może odbywać się na podstawie aplikacji pełnej („full application”) bądź jednego z 4 podtypów aplikacji skróconej („abbreviated/abridged applications”). Przedłożenie pełnej dokumentacji przedklinicznej i klinicznej nie jest konieczne gdy:

- nowy produkt leczniczy podpada pod zakres definicji generycznego produktu leczniczego lub odpowiednika produktu biologicznego (art. 10 Dyrektywy);
- substancje czynne nowego produktu leczniczego posiadają ugruntowane zastosowanie lecznicze we Wspólnocie od co najmniej dziesięciu lat z potwierdzoną skutecznością oraz akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa (art. 10a Dyrektywy);
- nowy produkt leczniczy jest produktem złożonym zawierającym substancje czynne stosowane w składzie dopuszczonych produktów leczniczych (art. 10b Dyrektywy);
- nowy produkt leczniczy ma ten sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych oraz taką samą postać farmaceutyczną jak produkt już dopuszczony a podmiot posiadający pozwolenie udziela zgody („informed consent”) na wykorzystanie już zgromadzonej dokumentacji farmaceutycznej, przedklinicznej i klinicznej (art. 10c Dyrektywy).

Procedura “informed consent” jest stosowana wówczas kiedy ze względów komercyjnych firma farmaceutyczna duplikuje bądź przejmuje pozwolenie wydane dla innego podmiotu. Za zgodą firmy, która pierwsza uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, druga firma może uzyskać w ten sposób pozwolenie o dokładnie tej samej treści (tzw. “piggy-back” licence). Procedura z art. 10c w/w Dyrektywy jest stosowana również w przypadku zmiany właściciela firmy (tzw. “change of ownership” applications).

Uwagi do wskazania refundacyjnego:

1. Zgodnie z opinią eksperta Prof. dr hab. n. med. Macieja Małeckiego Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie Diabetologii należałoby rozważyć ograniczenie populacji docelowej w przypadku wskazania 2 dodatkowo do pacjentów z BMI>35 oraz wysokim ryzykiem hipoglikemii.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki - „Odnosnie drugiego wskazania rozważyłbym powtórzenie (jak w przypadku wskazania 1) ograniczenia go dla pacjentów z BMI>35. Powyższa sugestia wynika z przyczyn farmakoekonomicznych, bowiem potencjalna liczba pacjentów, a co za tym idzie koszty dla płatnika, mogą być istotne. Dlatego też uważam, że warto rozważyć dalsze ograniczenia wskazania poprzez zastosowanie obiektywnie weryfikowalnego parametru medycznego. Brzmienie stosownego fragmentu opisu tego wskazania mogłoby brzmieć „oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do insuliny z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych”.

Z drugiej strony w badaniu Hermansen 2007 odnotowano istotnie statystycznie większy wzrost masy ciała w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu do placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie cukrzycy typu 2 z zastosowaniem sitagliptyny/metforminy (Ristfor) w dwóch schematach terapeutycznych:

1. Terapia dwulekowa (sitagliptyna + metformina) stosowana u pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą w monoterapii, z wysokim ryzykiem hipoglikemii i otyłością (BMI > 35 kg/m²).
2. Terapia trzylekowa (sitagliptyna + metformina + pochodne sulfonilomocznika) stosowana u pacjentów po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika

Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących zalecanych technologii alternatywnych stosowanych w dwu i trzylekowych schematach leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2.

Jako **rekomendowaną dwulekową terapię** stosowaną u pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą w monoterapii, dostępne wytyczne praktyki kliniczne najczęściej wymieniają:

- metforminę + pochodną sulfonilomocznika;
- metforminę + inhibitor DPP-4;
- metforminę + agonistę receptora GLP-1;
- metforminę + inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza);
- metforminę + inhibitor SGLT-2;
- metforminę + pioglitazon.

Rekomendowane trzylekowe terapie stosowane u pacjentów po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika:

- metformina + pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z dodatkowym lekiem:
 - inhibitory alfa-glukozydazy;
 - inhibitory DPP-4;
 - agoniści receptora GLP-1;
 - inhibitor SGLT-2;
 - pioglitazon;
 - insulina.

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w dwu i trzyskładnikowej terapii cukrzycy typu 2 można wyróżnić:

- **Metformina** (Avamina, Eform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Siofor) - finansowana we wskazaniu: cukrzyca, z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina
- **Pochodne sulfonylomocznika**
 - **Glipizydy** (Glipizide BP)
 - **Gliklazydy** (Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide MR)
 - **Glimepirydy** (Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic 1 mg, Glibetic 2 mg, Glibetic 3 mg, Glibetic 4 mg, Glidamid, GlimeHexal 1, GlimeHexal 2, GlimeHexal 3, GlimeHexal 4, GlimeHexal 6, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic)- finansowane we wskazaniu: cukrzyca, z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika
- **Inhibitory alfa-glukozydazy** (akarbozy: Adeksa, Glucobay) - finansowana we wskazaniu: cukrzyca, z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza.
- **Insulina glargine** (Lantus) – finansowana we wskazaniu: „Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)”; z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.
- **Insulina detemir** (Levemir) – finansowana we wskazaniu: „Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)”; z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.
- **Insulina NPH** (Gensulin N, Humulin N, Polhumin N, Insulatard) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca; z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich.

Leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1), inhibitory SGLT-2 oraz pioglitazon nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu znajduje się w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. - wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (załącznik nr 8).

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia	RACGP 2014	<p>Osoby z wysokim ryzykiem cukrzycy typu II:</p> <p>-zmiana stylu życia, koncentracja na zwiększenie aktywności fizycznej, zmiana diety, dążenie do utraty masy ciała.</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <p>- Zmiana stylu życia + metformina, w przypadku nietolerancji metforminy, stosowanie pochodnej sulfonilomocznika (max 3-6 miesięcy). Jeżeli cel nie zostaje osiągnięty należy przejść do kolejnej linii leczenia.</p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <p>Doustne leki przeciwcukrzycowe (kontynuacja MF/SU jeżeli są tolerowane):</p> <p>- Następnie: sulfonilomocznik, pochodne tiazolidynodionu, inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna), akarboza, inhibitory SGLT2, insulina, analogi GLP1.</p> <p><u>III linia leczenia:</u></p> <p>Doustne leki przeciwcukrzycowe (kontynuacja MF/SU jeżeli są tolerowane):</p> <p>- Pochodne tiazolidynodionu/akarboza.</p> <p>-Inhibitory DPP-4 (jeżeli następuje przyrost masy ciała) lub inhibitory SGLT2 – jeżeli inne leki są przeciwwskazane.</p> <p>Iniekcje/Zastrzyki:</p> <p>-Insulina (nadal MF jeżeli jest tolerowana) jeżeli występuje ryzyko cukromoczu lub HbA1C >8,5%.</p> <p>-Analogi GLP-1 (kontynuacja MF/SU jeżeli są tolerowane) - jeżeli BMI>30kg/m², chęć utraty wagi.</p>
Polska	PTD 2014	<p><u>Etap 1. Monoterapia:</u></p> <p>— modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta— z pochodną sulfonilomocznika;</p> <p>— aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek a następnie je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki</p> <p>— w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4.</p> <p><u>Etap 2. Terapia doustna skojarzona:</u></p> <p>— opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1);</p> <p>— opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1.</p> <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p> <p><u>Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</u></p> <p>Przed wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); — z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p><u>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona</u> z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p>W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g.</p>
USA	UMHS 2014	<p><u>Etap 1: Początkowe leczenie pacjentów z cukrzycą typu II:</u></p> <p>-kompleksowa edukacja, zdrowe odżywianie, aktywność fizyczna +/- metformina w maksymalnej tolerowanej dawce</p> <p>- pomiar po 3 miesiącach.</p> <p><u>Etap 2:</u></p> <p>Jeżeli poziom HbA1c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <7% - bez dodatkowych środków; • ≥ 9% - należy rozważyć podanie insuliny; • ≥ 7% ale <9%, drugi środek (pochodne sulfonilomocznika, pochodne tiazolidynodionu, Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna),

		<p>akarboza, inhibitory SGLT2, analogi GLP1 lub insulina dostosowana do pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomiar po 3 miesiącach <p><u>Etap 3:</u> Z dodatkiem drugiego leku, jeżeli poziom HbA1c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <7% - bez dodatkowych środków; • ≥ 9% - należy rozważyć podanie insuliny; • ≥ 7% ale <9%, trzeci środek (pochodne sulfonilomocznika, pochodne tiazolidynodionu, inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna), akarboza, inhibitory SGLT2, analogi GLP1 lub insulina dostosowana do pacjenta. Jeżeli brak działania mimo maksymalnej dawki należy rozpocząć leczenie insuliną.
USA	AACE 2013	<p>Trójlekowa terapia: Wiele nowych leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna oraz alogliptyna, agoniści receptora GLP-1) przetestowano w skojarzeniu z metforminą i SFU lub TZD (wykazano skuteczność i bezpieczeństwo). Ogólnie rzecz biorąc, skuteczność trzeciego środka przeciwcukrzycowego, gdy dodaje się go do terapii skojarzonej jest zmniejszona w porównaniu ze skuteczność tego samego leku stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innym środkiem. W związku z tym pacjent z HbA1c <8,0%, u którego nie jest skuteczne stosowanie 2 leków przeciwcukrzycowych ma wysokie prawdopodobieństwo uzyskania poprawy z użyciem trzeciego środka, natomiast podczas terapii dwoma lekami u pacjentów z HbA1c > 9,0% jest mniej prawdopodobne, aby osiągnąć cel terapeutyczny z trzecim lub czwartym lekiem przeciwcukrzycowym, więc należy rozważyć podawanie insuliny.</p>
USA	ADA 2013	<p><u>Zalecenia dotyczące opóźniania rozwoju cukrzycy:</u> -Dążenie do utraty masy ciała, uprawianie sportu, niskokaloryczna dieta. -Badania przesiewowe. <u>Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie metforminy, jeśli nie jest przeciwwskazana, jest preferowanym środkiem farmakologicznym rozpoczynającym leczenie cukrzycy typu 2 • U nowo zdiagnozowanych chorych na cukrzycę typu 2 z wyraźnie objawowym i / lub podwyższonym stężeniem glukozy we krwi i HbA1c, należy rozważyć terapię insulinową, z lub bez dodatkowych środków. • Jeżeli monoterapia (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę.
Kanada	CDA 2013	<p><u>I linia leczenia:</u> -Zmiana stylu życia, jeżeli nie skuteczne to w połączeniu z metforminą W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c; jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy dołączyć kolejny lek z innej grupy lub insulinoterapię. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).</p>
USA	ADA/EASD 2012	<p><u>I linia leczenia:</u> Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji innych leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonilomocznik, pioglitazon, inhibitor DPP-4) a w wyjątkowych przypadkach – agonista receptora GLP-1. <u>II linia leczenia:</u> -Terapia dwulekowa: metformina + pochodna sulfonilomocznika/TZD/inhibitor DPP-4/receptor antagonisty GLP-1/insulina (najczęściej bazowa). <u>III linia leczenia</u> -Terapia trzylekowa: metformina w kombinacji z dwoma różnymi lekami (m.in. MET+ SU+ TZD lub DPP-4, lub GLP-1, lub insulina w różnych konfiguracjach). <u>IV linia leczenia:</u> Insulina.</p>
Belgia	IDF 2012	<p><u>I linia leczenia</u> - metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań), jeżeli występuje nietolerancja: pochodne sulfonilomocznika. <u>II linia leczenia</u> - dodanie do metforminy (jeżeli była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu.</p>

		<p><u>III linia leczenia:</u> - podanie insuliny lub wprowadzenie dodatkowego, trzeciego środka doustnego (lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1).</p> <p><u>IV linia leczenia:</u> - gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie- należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane. Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.</p>
USA	ACP 2012	<p>ACP zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie terapii doustnej u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, gdy zmiany stylu życia, w tym diety, ćwiczeń i utraty masy ciała, nie udało się odpowiednio poprawić hiperglikemii; • przepisywanie monoterapii metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2; • dodanie drugiego środka do metforminy w leczeniu pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, gdy zmiany stylu życia i metformina stosowana w monoterapii nieumożliwiają kontroli hiperglikemii.
Szkocja	SIGN 2010	<p>Ogólne zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna). • U pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1. • Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. • Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.
Wielka Brytania	NICE 2009 (2010)	<p>Rozważa się podanie inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w drugiej II linii leczenia, w skojarzeniu z metforminą, zamiast sulfonilomocznika, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA_{1c} $\geq 6.5\%$, lub wyższy po indywidualnym uzgodnieniu z pacjentem) jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent jest narażony na wysokie ryzyko hipoglikemii lub jej skutków ; • pacjent nie toleruje leczenia sulfonilomocznikiem; <p>Należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w II linii leczenia w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA_{1c} $\geq 6.5\%$, wyższy poziom lub inny uzgodniony z jednostką), jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent nie toleruje metforminy lub stosowanie metforminy jest przeciwwskazane. <p>Rozważa się podanie inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w drugiej III linii leczenia, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA_{1c} $\geq 6.5\%$, lub wyższy po indywidualnym uzgodnieniu z pacjentem) jeżeli podanie insuliny jest nie dopuszczalne.</p> <p>Należy kontynuować leczenie inhibitorami DPP-4, jeżeli pacjent miał korzystną reakcję metaboliczną (spadek co najmniej 0,5 punktu procentowego wartości HbA_{1c} w ciągu 6 miesięcy).</p>

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii</p>	„Wskazanie 1: brak odpowiednika - pozostałe leki hipoglikemizujące powodują przyrost masy ciała;	„Wskazanie 1 - brak takiej technologii; Wskazanie 2 - insulino-terapia.”	„Wskazanie 1 - brak takiej technologii; Wskazanie 2 - insulino-terapia.”	„Wskazanie 1 - brak skutecznej refundowanej terapii w takim wskazaniu; Wskazanie 2 -	„Stosowanie inhibitorów DPP-4 w tym sitagliptyny jest rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne na każdym

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Wskazanie 2 - insulino-terapia, której stosowanie zwiększa ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała."			insulino-terapia."	etapie leczenia opartym o terapię doustną."
<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>Przy terapii jednofarmakowej za pomocą metforminy najczęściej stosowanym kolejnym preparatem jest pochodna sulfonilomocznika, jednak jej zastosowanie przy obecnym - ograniczającym - brzmieniu wskazania #1 nie byłoby brane pod uwagę. Rzadziej stosowana jest insulina, pochodna tiazolidenodionowa lub akarboza.</p> <p>Przy terapii dwufarmakowej za pomocą metforminy i pochodnej sulfonilomocznika najczęściej stosowanym kolejnym preparatem jest insulina, rzadziej pochodna tiazolidenodionowa.</p>	<p>Zgodnie z informacją wskazaną w punkcie 5 przy intensyfikacji terapii jednofarmakowej zastąpiona zostanie najczęściej terapia pochodna sulfonilomocznika, zaś przy leczeniu dwufarmakowej insulina.</p>	<p>Przy rozpatrywaniu jedynie bezpośrednio ponoszonych przez płatnika kosztów terapia pochodnymi sulfonilomocznika i insulina są tańszą alternatywą niż DPP-4 inhibitory, w tym sitagliptyna. Uwzględnienie jednak dodatkowo ponoszonych kosztów, w szczególności hospitalizacji z powodu niedocukrzeń, konieczności zwiększonego zużycia pasków do glukometrów, różnica w kosztach ulega wyraźnemu zmniejszeniu.</p>	<p>Terapia insuliną jest najbardziej efektywnym postępowaniem hipoglikemizującym w diabetologii, jednak jej wdrożenie wiąże się z podobnymi działaniami ubocznymi, jak przy terapii SU. Leczenie insuliną wiąże się też z pogorszeniem jakości życia, co związane jest z lękiem przed hipoglikemiami oraz koniecznością wykonywania iniekcji.</p> <p>Istnieje szereg badań klinicznych, w tym także metaanaliz opartych na przeglądach systematycznych, które pokazują zbliżoną efektywność pochodnych SU i inhibitorów DPP-4, w tym sitagliptyny. Na korzyść DPP-4 inhibitorów przemawia jednak - przy tym samym potencjale hipoglikemizującym - brak ryzyka hipoglikemii oraz narastania masy ciała, które towarzyszą terapii pochodnymi sulfonilomocznika.</p>	<p>Wytyczne w tym zakresie w Polsce formułują „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę” opublikowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w roku 2014 (suplement Diabetologii Klinicznej).</p> <p>Pochodne DPP-4, w tym sitagliptyna, są w nich rekomendowane zgodnie ze wskazaniem w niniejszym formularzu tzn. w terapii dwu- lub trójfarmakowej w cukrzycy typu 2. Alternatywę stanowią inne leki doustne, agonści GLP-1 lub (przy intensyfikacji terapii dwufarmakowej) insulina.</p>


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>W przypadku niepowodzenia leczenia metforminą można, w zależności od charakterystyki chorego, dołączyć pochodną sulfonylomocznika (najczęściej stosowana kombinacja – około 50%), insulinę bazalną (około 30%), inhibitor SGCT-2, pioglitazon, inhibitor DPP-4, agonista receptora – wszystkie 4 w stopniu minimalnym od 1- do 3%.</p>	<p>Metformina + pochodna sulfonylomocznika</p>	<p>Metformina + insulina ludzka</p>	<p>Metformina + insulina (insulina jest najsilniejszym lekiem hipoglikemizującym, umożliwiającym obniżenie HbA1c o 1.2 – 1.6% (inhibitory DPP-4 jedynie 0.6-0.8%). Pozwala na szybkie zminimalizowanie ryzyka niepożądanego wpływu zaburzeń biochemicznych niewyrównanej cukrzycy na organizm człowieka)</p>	<p>Etap 1. Modyfikacja stylu życia i dołączenie metforminy, sulfonylomocznika lub leku inkretynowego, lub inhibitora SGCT-2 lub agonisty receptora PPARγ</p> <p>Etap 2. Modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i 2 innych leków o różnym mechanizmie działania. Możliwe jest także połączenie metforminy i insuliny bazowej</p> <p>Etap 3. Przejście z etapu 1 do 3 tj insulinoterapia prosta</p> <p>Etap 4. Insulinoterapia złożona (Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 2. Diabetologia Kliniczna 2014,3, suplA)</p>
<p>Wskazanie 1 – „Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m2 lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych.”</p>					
<p>Wskazanie 2 – „Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).”</p>					

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu: cukrzyca typu 2

Subst. czynna	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Metforminum*	15.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciw cukrzycowym - metformina	Cukrzyca	ryczałt
Gliclazidum*	16.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt
Glimepiridum*	16.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt

Subst. czynna	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Glipizidum*	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	ryczałt
Acarbosum*	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	Cukrzyca	ryczałt
Glucagonum*	85.0, Hormony trzustki - glukagon	Cukrzyca	ryczałt
Insulini c. zinco suspensio compositum*	14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum humanum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum isophanum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum aspartum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum glulisinum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulini injectio neutralis*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich 14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum lisprum, injectio neutralis*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum*	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca	ryczałt
Insulinum detemirum**	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%
Insulinum glargine**	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%

* substancje dostępne za odpłatnością ryczałtową

** substancje dostępne za 30% odpłatnością

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

	Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Terapia dwulekowa	Metformina w monoterapii	"Populację docelową w tym schemacie leczenia stanowią pacjenci, którzy mają cukrzycę typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą metforminy i mają wysokie ryzyko hipoglikemii (poważne zdarzenie udokumentowane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) przy stosowaniu pochodnych sulfonylomocznika (około 5% pacjentów z cukrzycą typu 2 ma ciężką hipoglikemię z powodu stosowania pochodnych sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą). W tym przypadku komparatorem dla terapii dwulekowej złożonej z sitagliptyny i metforminy jest inny schemat dwulekowy z metforminą, nie mniej mając refundowane w Polsce doustne leki przeciwcukrzycowe, trudno wskazać inną alternatywną terapię. W związku z powyższym w analizie zdecydowano się pokazać dwa warianty komparatorów:	<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, - stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, - finansowana w Polsce ze środków publicznych - wskazanie refundacyjne (tj. cukrzyca) zgodne ze wskazaniem wnioskowanym dla leku Ristfor
	Metformina + pochodne sulfonylomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • metforminę w monoterapii, oraz • skojarzenie metforminy z pochodną sulfonylomocznika. Pierwsze porównanie ma na celu udowodnienie wyższej skuteczności połączenia metforminy i sitagliptyny w porównaniu od monoterapii metforminą. Drugie porównanie ma na celu pokazanie, że terapia skojarzona metformina + sitagliptyna ma porównywalną skuteczność do terapii metformina + pochodna sulfonylomocznika, co oznacza, że sitagliptyna w populacji docelowej, będzie stanowiła atrakcyjną opcję leczenia".	<ul style="list-style-type: none"> - skojarzenie MET + SU jest stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, - substancje finansowane w Polsce ze środków publicznych - wskazanie refundacyjne (tj. cukrzyca) zgodne ze wskazaniem wnioskowanym dla leku Ristfor, - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.
Terapia trójlekowa	Insulina bazowa + metformina + pochodne sulfonylomocznika	„Populację docelową w przypadku terapii trójlekowej stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą terapii dwulekowej składającej się z metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. Najczęściej w takim schemacie leczenia do metforminy skojarzonej z pochodną sulfonylomocznika dołączana jest insulina. Dlatego komparatorem dla sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika jest insulina, również skojarzona z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Alternatywnym komparatorem jest metformina skojarzona z insuliną bazalną – schemat terapeutyczny uwzględniony jako terapia trzeciego rzutu w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego”.	<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes 2012, a także National Institute for Health and Clinical Excellence 2010). - wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2014 zalecają schemat trójlekowej terapii skojarzonej bez udziału insuliny tj. metformina + 2 leki doustne o różnych mechanizmach działania. Zastosowanie insuliny w schemacie trójlekowym - substancje finansowane w Polsce ze środków publicznych
	Metformina + insulina bazowa (komparator alternatywny)		<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, możliwe jest dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i

			2b. - stosowany w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. - substancje finansowane w Polsce ze środków publicznych
--	--	--	---

Komentarz AOTM:

1. Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono następujące technologie – metformina stosowana w monoterapii, skojarzenie metforminy z pochodną sulfonilomocznika, insulina (insulina NPH, insulina detemir, insulina glargine) w skojarzeniu z metforminą oraz z pochodną sulfonilomocznika. Ponadto wskazano również schemat metformina + insulina bazowa jako komparator alternatywny.

Wybór ww. technologii jako komparatorów wnioskodawca uzasadnił zastosowaniem ich w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, a także faktem, iż znajdują się na wykazie leków refundowanych.

2. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, inhibitory DPP-4 (sitagliptyna) są preferowane u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu tj. z cukrzycą typu 2 występującą wraz z otyłością (BMI>35 kg/m²) lub wysokim ryzykiem niedocukrzenia. Zważywszy na fakt, iż przyrost masy ciała i hipoglikemia są często występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika, zasadne wydaje się być uznanie schematu: metformina + pochodna sulfonilomocznika jako technologii alternatywnej, która mogłaby zostać zastąpiona przez wnioskowaną substancję w terapii dwulekowej.
3. Należy zwrócić uwagę na różnice we wskazaniach refundacyjnych insuliny detemir i glargine w stosunku do wskazań wnioskowanych dla leku Ristfor, zgodnie z którymi zastosowanie insuliny detemir i glargine jest refundowane dopiero po wcześniejszym zastosowaniu insuliny NPH a nie bezpośrednio po niepowodzeniu terapii MET + pochodna sulfonilomocznika.
4. Istniejąca praktyka medyczna leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce (zalecenia PTD 2014) dopuszcza stosowanie insulinoterapii prostej (z zastosowaniem insuliny bazowej: insulina NPH, analog długodziałający) po niepowodzeniu skojarzonej terapii trójlekowej tj. metformina + 2 leki o różnych mechanizmach działania (m.in. pochodne sulfonilomocznika). Zastosowanie insuliny w schemacie trójlekowym (w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika), rekomendowane jest przez American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes 2012, a także National Institute for Health and Clinical Excellence 2010.
5. Dodatkowo zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych (między innymi NICE, ADA, EADS, AACE, PTD) za komparator należałoby uznać agonistów receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

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

Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność / bezpieczeństwo leku Ristfor w terapii cukrzycy typu 2

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski																																
Richter 2009	<p>Celem przeglądu systematycznego Richter 2009 była ocena skutków stosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>Badania zostały uzyskane w wyniku przeszukania baz internetowych Medline, Embase i The Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone w styczniu 2008. Badania zostały uwzględnione w analizie, jeżeli miały charakter badań z grupą kontrolną oraz z randomizacją przeprowadzonych u dorosłych osób z cukrzycą typu 2 i miał czas obserwacji wynoszący co najmniej 12 tygodni.</p> <p>Dwoje autorów niezależnie oceniało ryzyko błędu i uzyskane dane. Łączenie badań przeprowadzono za pomocą metaanalizy metodą efektów stałych.</p> <p>Zidentyfikowano 25 badań dobrej jakości opisanych w 27 publikacjach, 11 z nich dotyczyło sitagliptyny, natomiast 14 oceniało wildagliptynę. W sumie w badaniach dla sitagliptyny randomizowano 6743 pacjentów. 6 badań porównywało sitagliptynę w monoterapii z placebo, jedno badanie porównywało sitagliptynę z metforminą i jedno – z glipizydem (pochodną sulfonilomocznika). W 6 badaniach porównywano leczenie skojarzone sitagliptyną i innymi lekami hipoglikemizującymi (metforminą, glimepirydem, pioglitazonem). Czas trwania obserwacji w badaniach wynosił od 12 do 52 tygodni.</p>	<p>Wyniki: Terapia sitagliptyną w porównaniu z placebo, spowodowała redukcję HbA1c o około 0,7% (95% CI: - 0,8; -0,6) – wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Dane pochodzące z porównań z aktywnym komparatorem są ograniczone, ale nie wykazały poprawy kontroli metabolicznej w następstwie zastosowania DPP-4 w odniesieniu do innych leków przeciwcukrzycowych. Sitagliptyna nie powoduje przyrostu masy ciała, ale utrata masy ciała była bardziej wyraźna w przypadku grupy stosującej placebo. Łączny wynik dla badań dotyczących sitagliptyny wyniósł 0,7 kg (95% CI: 0,3; 1,1), p=0,0002 na korzyść placebo. Większość aktywnych komparatorów hipoglikemizujących również skutkowała bardziej wyraźną utratą wagi niż sitagliptyna. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków z opublikowanych danych dotyczących wpływu sitagliptyny na pomiary funkcji komórek beta.</p> <p>Ogólnie, sitagliptyna była dobrze tolerowana, nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii u pacjentów przyjmujących sitagliptynę. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu epizodów hipoglikemii pomiędzy grupą sitagliptyny a grupą kontrolną. Infekcje ze wszystkich przyczyn znacznie wzrosły po leczeniu sitagliptyną – RR=1,15 (95% CI: 1,02; 1,31), p=0,03. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych oraz występowanie poważnych działań niepożądanych nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. We wszystkich opublikowanych badaniach z randomizacją o co najmniej 12-tygodniowym okresie leczenia z zastosowaniem sitagliptyny raportowano jedynie rutynowe laboratoryjne pomiary bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski: Autorzy przeglądu konkludują, iż inhibitory DPP-4 mają kilka teoretycznych zalet w stosunku do istniejących terapii z zastosowaniem doustnych substancji przeciwcukrzycowych, ale powinny być obecnie ograniczone do poszczególnych pacjentów. Istnieje potrzeba uzyskania długoterminowych danych dotyczących w szczególności wpływu inhibitorów DPP-4 na układ sercowo-naczyniowy oraz bezpieczeństwa. Potrzeba również więcej informacji na temat korzyści i ryzyka wynikających z leczenia inhibitorami DPP-4, zwłaszcza analizy negatywnego wpływu na parametry funkcji układu immunologicznego.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>Liczba badań</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>Wnioski</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Średnia zmiana HbA1c (%)</td> </tr> <tr> <td>Wszystkie porównania</td> <td>11</td> <td>0,54 (0,58; 0,50)</td> <td>Mniejsza zmiana w grupie sitagliptyny</td> </tr> <tr> <td>SITA vs aktywny komparator</td> <td>2</td> <td>0,33 (0,18; 0,48)</td> <td>Większa zmiana w grupie sitagliptyny</td> </tr> <tr> <td>SITA vs PLA</td> <td>3</td> <td>0,75 (0,86; 0,63)</td> <td>Mniejsza zmiana w grupie sitagliptyny</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Średnia zmiana masy ciała (kg)</td> </tr> <tr> <td>SITA vs PLA</td> <td>3</td> <td>0,69 (0,32; 1,06)</td> <td>Większa zmiana w grupie sitagliptyny</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Zdarzenia niepożądane - infekcje</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	Liczba badań	RR (95% CI)	Wnioski	Średnia zmiana HbA1c (%)				Wszystkie porównania	11	0,54 (0,58; 0,50)	Mniejsza zmiana w grupie sitagliptyny	SITA vs aktywny komparator	2	0,33 (0,18; 0,48)	Większa zmiana w grupie sitagliptyny	SITA vs PLA	3	0,75 (0,86; 0,63)	Mniejsza zmiana w grupie sitagliptyny	Średnia zmiana masy ciała (kg)				SITA vs PLA	3	0,69 (0,32; 1,06)	Większa zmiana w grupie sitagliptyny	Zdarzenia niepożądane - infekcje			
Porównanie	Liczba badań	RR (95% CI)	Wnioski																															
Średnia zmiana HbA1c (%)																																		
Wszystkie porównania	11	0,54 (0,58; 0,50)	Mniejsza zmiana w grupie sitagliptyny																															
SITA vs aktywny komparator	2	0,33 (0,18; 0,48)	Większa zmiana w grupie sitagliptyny																															
SITA vs PLA	3	0,75 (0,86; 0,63)	Mniejsza zmiana w grupie sitagliptyny																															
Średnia zmiana masy ciała (kg)																																		
SITA vs PLA	3	0,69 (0,32; 1,06)	Większa zmiana w grupie sitagliptyny																															
Zdarzenia niepożądane - infekcje																																		

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski																																									
		Wszystkie porównania	8	1,15 (1,02; 1,31)	Częstsze infekcje w grupie sitagliptyny																																						
Williams-Herman 2010	<p>Celem przeglądu Williams-Herman 2010 jest aktualizacja danych na temat bezpieczeństwa i tolerancji sitagliptyny przez połączenie danych z 19 podwójnie zaślepionych badań klinicznych. Do analizy włączono dane dotyczące 10 246 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali sitagliptynę w dawce 100 mg/dobę (N = 5429; grupa sitagliptyny) lub komparator (placebo lub aktywny komparator) (N = 4817; grupa kontrolna). 19 badań włączonych do przeglądu, to podwójnie zaślepione, randomizowane badania, które obejmowały pacjentów leczonych typową dawką sitagliptyny (100 mg/dobę) przez okres od 12 tygodni do 2 lat, dla których wyniki były dostępne od lipca 2009 roku. W tych 19 badaniach oceniano zastosowanie sitagliptyny w monoterapii, początkowe leczenie skojarzone z metforminą lub pioglitazonem, lub jako leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (metformina, pioglitazon, pochodne sulfonilomocznika ± metformina, insulina ± metformina lub rozyglitazon + metformina). Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali placebo, metforminę, pioglitazon, pochodne sulfonilomocznika ± metforminę, insulinę ± metforminę lub rozyglitazon + metforminę. Analiza uwzględniała dane z poziomu pacjentów z każdego badania do oceny różnic między grupami w skorygowanych ekspozycjach częstościach występowania zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>Wyniki: Działania niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny i grupie kontrolnej, z wyjątkiem zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie kontrolnej. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych była również zasadniczo podobna w obu grupach, z wyjątkiem zwiększenia częstości występowania hipoglikemii, związanego z większym wykorzystaniem sulfonilomocznika, i biegunki, związanej z większym zastosowaniem metforminy w grupie kontrolnej, oraz zwiększonej częstotliwości występowania zaparć w grupie sitagliptyny. Leczenie sitagliptyną nie powodowało zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="972 520 1451 552">Zdarzenie niepożądane</th> <th data-bbox="1451 520 1715 552">Sitagliptyna 100 mg</th> <th data-bbox="1715 520 1883 552">Kontrola</th> <th data-bbox="1883 520 2179 552">Różnica (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="972 552 1451 584">Jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych</td> <td data-bbox="1451 552 1715 584">153,5</td> <td data-bbox="1715 552 1883 584">162,6</td> <td data-bbox="1883 552 2179 584">-7,6 (-15,6; 0,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 584 1451 632">Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</td> <td data-bbox="1451 584 1715 632">20,0</td> <td data-bbox="1715 584 1883 632">26,8</td> <td data-bbox="1883 584 2179 632">-6,4 (-8,7; -4,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 632 1451 663">Poważne zdarzenia niepożądane</td> <td data-bbox="1451 632 1715 663">7,8</td> <td data-bbox="1715 632 1883 663">7,9</td> <td data-bbox="1883 632 2179 663">-0,1 (-1,3; 1,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 663 1451 711">Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</td> <td data-bbox="1451 663 1715 711">0,4</td> <td data-bbox="1715 663 1883 711">0,3</td> <td data-bbox="1883 663 2179 711">0,1 (-0,1; 0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 711 1451 743">Zgony</td> <td data-bbox="1451 711 1715 743">0,3</td> <td data-bbox="1715 711 1883 743">0,5</td> <td data-bbox="1883 711 2179 743">-0,2 (-0,5; 0,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 743 1451 807">Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</td> <td data-bbox="1451 743 1715 807">4,8</td> <td data-bbox="1715 743 1883 807">5,2</td> <td data-bbox="1883 743 2179 807">-0,5 (-1,5; 0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 807 1451 871">Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem</td> <td data-bbox="1451 807 1715 871">1,7</td> <td data-bbox="1715 807 1883 871">2,3</td> <td data-bbox="1883 807 2179 871">-0,5 (-1,1; 0,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 871 1451 919">Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych</td> <td data-bbox="1451 871 1715 919">1,7</td> <td data-bbox="1715 871 1883 919">1,7</td> <td data-bbox="1883 871 2179 919">-0,0 (-0,6; 0,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="972 919 1451 999">Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem</td> <td data-bbox="1451 919 1715 999">0,2</td> <td data-bbox="1715 919 1883 999">0,1</td> <td data-bbox="1883 919 2179 999">0,1 (-0,1; 0,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenie niepożądane	Sitagliptyna 100 mg	Kontrola	Różnica (95%CI)	Jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych	153,5	162,6	-7,6 (-15,6; 0,3)	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	20,0	26,8	-6,4 (-8,7; -4,1)	Poważne zdarzenia niepożądane	7,8	7,9	-0,1 (-1,3; 1,1)	Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0,4	0,3	0,1 (-0,1; 0,4)	Zgony	0,3	0,5	-0,2 (-0,5; 0,1)	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	4,8	5,2	-0,5 (-1,5; 0,4)	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	1,7	2,3	-0,5 (-1,1; 0,1)	Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	1,7	1,7	-0,0 (-0,6; 0,5)	Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	0,2	0,1	0,1 (-0,1; 0,3)
Zdarzenie niepożądane	Sitagliptyna 100 mg	Kontrola	Różnica (95%CI)																																								
Jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych	153,5	162,6	-7,6 (-15,6; 0,3)																																								
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	20,0	26,8	-6,4 (-8,7; -4,1)																																								
Poważne zdarzenia niepożądane	7,8	7,9	-0,1 (-1,3; 1,1)																																								
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0,4	0,3	0,1 (-0,1; 0,4)																																								
Zgony	0,3	0,5	-0,2 (-0,5; 0,1)																																								
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	4,8	5,2	-0,5 (-1,5; 0,4)																																								
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	1,7	2,3	-0,5 (-1,1; 0,1)																																								
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	1,7	1,7	-0,0 (-0,6; 0,5)																																								
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	0,2	0,1	0,1 (-0,1; 0,3)																																								
Gerrald 2012	<p>Przegląd systematyczny i metaanaliza badań dotyczących zastosowania sitagliptyny i saksagliptyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Celem analizy było określenie profilu bezpieczeństwa i skuteczności wyżej wymienionych interwencji w porównaniu z placebo i innymi lekami hipoglikemizującymi. Przeszukano bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Data ostatniego przeszukiwania to 3 lutego 2011. Selekcję badań przeprowadzało dwoje niezależnych badaczy. Włączano badania o czasie trwania nie krótszym niż 12 tygodni. Metaanalizy przeprowadzono, gdy badania były na tyle homogenne, aby uzasadniało to połączenie uzyskanych w nich wyników.</p>	<p>Wyniki: Monoterapia sitagliptyną w dawce 100 mg skutkowała większą redukcją HbA1c w porównaniu do placebo – WMD=0,82% (95% CI: -0,95; -0,70) vs WMD=-0,70% (95% CI: -0,84; -0,56). Sitagliptyna była podobna do pochodnych sulfonilomocznika pod względem redukcji HbA1c – WMD=0,08 (95% CI: 0,00; 0,16) – dane z trzech badań. W porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika, sitagliptyna skutkowała mniejszym przybieraniem na wadze, gdy była stosowana w monoterapii (różnica pomiędzy grupami – 0,5 kg) lub w połączeniu z metforminą (różnica pomiędzy grupami – 2,0 kg – wynik istotny statystycznie). Sitagliptyna w dawce 100 mg/dobę w monoterapii skutkowała mniejszym przybieraniem na wadze w odniesieniu do placebo w badaniach trwających 12-24 tygodnie – WMD=0,65 kg (95% CI: 0,44; 0,85). Pacjenci leczeni sitagliptyną mieli podobną lub większą poprawę w zakresie stężenia trójglicerydów w odniesieniu do pacjentów leczonych placebo. Różnice pod względem pozostałych lipidów nie były istotne statystycznie. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem występowania hipoglikemii pomiędzy sitagliptyną i placebo. Podobnie, nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy placebo i sitagliptyną pod względem występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (takich jak nudności czy wymioty), infekcji górnych dróg oddechowych i infekcji układu moczowego.</p>																																									

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																																		
	<p>Łącznie kryteria włączenia spełniły 32 publikacje opisujące 29 badań klinicznych, w tym 26 publikacji (23 randomizowane badania z grupą kontrolną) dotyczyły sitagliptyny. Pięć badań porównywało sitagliptynę w monoterapii do innego aktywnego leku przeciwhiperglykemicznego i siedem badań porównywało sitagliptynę jako dodatek do terapii innym lekiem hipoglikemizującym. W jednym z badań porównywano sitagliptynę do saksagliptyny. Siedem badań porównywało monoterapię sitagliptyną do placebo, a osiem badań dotyczyło leczenia sitagliptyną jako dodatku do terapii placebo. Kiedy sitagliptyna była stosowana w połączeniu z innym lekiem, najczęściej była to metformina w dawce 1500-2550 mg/dobę. Dawki sitagliptyny wahały się od 25 do 100 mg na dobę, a czas trwania badania wynosił od 12 do 104. Wszystkie włączone badania objęły w sumie 12 944 pacjentów.</p>	<p>Wnioski: Inhibitory DPP-4 są mniej skuteczne niż inne leki doustne, jednak posiadają zalety, takie jak niepowodowanie zwiększenia masy ciała i niższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli są stosowane w monoterapii. W przypadku stosowania leków z tej grupy w ramach leczenia skojarzonego, korzyści te są mniej zauważalne, z wyjątkiem sytuacji, gdy lek jest stosowany w połączeniu z metforminą.</p>																																																																		
Gooßen 2012	<p>Systematyczny przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzony w celu kompleksowej oceny profilu bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w przewlekłym leczeniu cukrzycy typu 2. Przeszukano źródła danych, w tym MEDLINE, Cochrane Central, bazy danych wydawców i producentów. Kwalifikowano badania podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo i aktywną kontrolą o czasie trwania ≥ 18 tygodni, przeprowadzane wśród pacjentów z typem 2 cukrzycy, w których raportowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Metaanalizy przeprowadzono oddzielnie dla badań klinicznych, w których grupa kontrolna otrzymywała placebo (44 badania), inny lek z grupy gliptyn (3 badania) oraz wszelkie inne leki przeciwcukrzycowe (20 badań). Wskaźniki ryzyka względnego z 95% przedziałem ufności obliczono przy użyciu modelu stałych efektów Mantel-Haenszela dla ogólnych wyników dotyczących bezpieczeństwa, dla hipoglikemii i dla zdarzeń niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów.</p> <p>Spośród 307 publikacji uzyskanych na drodze przeszukiwania baz danych, 67 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych spełniło kryteria</p>	<p>Wyniki: Działania niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia za pomocą gliptyn występowały z podobną częstotliwością jak w grupie placebo (ryzyko względne (RR) 1,02 [0,99; 1,04]). Nie zidentyfikowano zwiększonego ryzyka zakażeń (RR 0,98 [0,93; 1,05], w porównaniu z placebo i 1,02 [0,97; 1,07] w stosunku do innych leków przeciwcukrzycowych). Osłabienie/astenia (RR 1,57 [1,09; 2,27]), jak również zaburzenia kardiologiczne (RR 1,37 [1,00; 1,89]) oraz zaburzenia naczyniowe (RR 1,74 [1,05; 2,86] dla linagliptyny) występowały jako działania niepożądane związane z leczeniem inhibitorem DPP-4. Ryzyko hipoglikemii była niskie w przypadku leczenia inhibitorami DPP-4 (RR 0,92 [0,74; 1,15], w porównaniu z placebo, RR 0,20 [0,17; 0,24] w porównaniu do pochodnych sulfonylomocznika) w przypadku braku współleczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, ale znacznie podwyższone w przypadku terapii sitagliptyną lub linagliptyną skojarzonej z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną (RR 1,86 [1,46; 2,37], w porównaniu do placebo).</p> <table border="1" data-bbox="974 1034 2175 1436"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Liczba badań</th> <th>Liczba uczestników</th> <th>Odsetek zdarzeń w grupie kontrolnej</th> <th>RR (95%CI)</th> <th>I²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Poważne zdarzenia niepożądane vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Sitagliptyna</td> <td>13</td> <td>7011</td> <td>6,0%</td> <td>1,02 (0,81; 1,28)</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</td> </tr> <tr> <td>Sitagliptyna</td> <td>13</td> <td>7011</td> <td>2,7%</td> <td>1,00 (0,75; 1,33)</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo</td> </tr> <tr> <td>Sitagliptyna</td> <td>11</td> <td>6275</td> <td>2,6%</td> <td>1,71 (1,29; 2,26)</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo (brak współleczenia insuliną/SU)</td> </tr> <tr> <td>Sitagliptyna</td> <td>9</td> <td>5193</td> <td>1,9%</td> <td>1,12 (0,75; 1,66)</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo (współleczenie insuliną/SU)</td> </tr> <tr> <td>Sitagliptyna</td> <td>2</td> <td>1082</td> <td>5,4%</td> <td>2,63 (1,75; 3,96)</td> <td>78%</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa	Liczba badań	Liczba uczestników	Odsetek zdarzeń w grupie kontrolnej	RR (95%CI)	I ²	Poważne zdarzenia niepożądane vs placebo						Sitagliptyna	13	7011	6,0%	1,02 (0,81; 1,28)	11%	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						Sitagliptyna	13	7011	2,7%	1,00 (0,75; 1,33)	16%	Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo						Sitagliptyna	11	6275	2,6%	1,71 (1,29; 2,26)	44%	Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo (brak współleczenia insuliną/SU)						Sitagliptyna	9	5193	1,9%	1,12 (0,75; 1,66)	0%	Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo (współleczenie insuliną/SU)						Sitagliptyna	2	1082	5,4%	2,63 (1,75; 3,96)	78%
Grupa	Liczba badań	Liczba uczestników	Odsetek zdarzeń w grupie kontrolnej	RR (95%CI)	I ²																																																															
Poważne zdarzenia niepożądane vs placebo																																																																				
Sitagliptyna	13	7011	6,0%	1,02 (0,81; 1,28)	11%																																																															
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych																																																																				
Sitagliptyna	13	7011	2,7%	1,00 (0,75; 1,33)	16%																																																															
Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo																																																																				
Sitagliptyna	11	6275	2,6%	1,71 (1,29; 2,26)	44%																																																															
Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo (brak współleczenia insuliną/SU)																																																																				
Sitagliptyna	9	5193	1,9%	1,12 (0,75; 1,66)	0%																																																															
Ryzyko hipoglikemii w porównaniu z placebo (współleczenie insuliną/SU)																																																																				
Sitagliptyna	2	1082	5,4%	2,63 (1,75; 3,96)	78%																																																															

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski												
	włączenia i zostało włączonych do przeglądu (4 dla alogliptyny, 8 dla linagliptyny, 8 dla saksagliptyny, 20 dla sitagliptyny i 27 dla wildagliptyny).	<table border="1"> <tr> <td colspan="6">Ryzyko zgonu w porównaniu do placebo</td> </tr> <tr> <td>Sitagliptyna</td> <td>5</td> <td>3143</td> <td>0,3%</td> <td>1,15 (0,31; 4,28)</td> <td>0%</td> </tr> </table>	Ryzyko zgonu w porównaniu do placebo						Sitagliptyna	5	3143	0,3%	1,15 (0,31; 4,28)	0%
Ryzyko zgonu w porównaniu do placebo														
Sitagliptyna	5	3143	0,3%	1,15 (0,31; 4,28)	0%									
Zhan 2012	<p>Metaanaliza, której celem było oszacowanie korzyści i ryzyka związanych z zastosowaniem sitagliptyny wśród osób z cukrzycą typu 2. Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCTs) uzyskano w drodze przeszukiwania baz PubMed, Embase i Cochrane Library. W celu przeprowadzenia metaanalizy użyto metody rekomendowanej przez Cochrane Collaboration.</p> <p>Z 817 badań uzyskanych w wyniku przeglądu literatury, 18 kwalifikowało się do włączenia do metaanalizy.</p>	<p>Wyniki: W przypadku porównania sitagliptyny z placebo, odnotowano istotną statystycznie redukcję pod względem poziomu hemoglobiny A1C (HbA1c) (MD = 0,74, 95%CI 0,63; 0,85) i poziomu glukozy na czczo (FPG) (MD = 1,20, 95%CI 1,03; 1,38). Sitagliptyna istotnie poprawiała ocenę modelu homeostazy komórek β (HOMA-β) (MD = -10,84, 95%CI -14,07; -7,80) versus placebo. Wśród uczestników leczonych placebo, zdarzenia niepożądane związane z hipoglikemią (RR = 2,11, 95%CI 1,50; 2,36) oraz poważne zdarzenia niepożądane (RR = 1,20, 95%CI 0,89; 1,63) występowały z mniejszą częstotliwością. Metaanaliza nie wykazała istotnej zmiany pod względem poziomu glukozy na czczo (MD = -0,32, 95%CI -0,76; 0,13) lub indeksu HOMA-β (MD = 4,42, 95%CI -1,22; 10,07) pomiędzy grupą sitagliptyny i grup aktywnej kontroli, jednak aktywne leczenie spowodowało większą redukcję pod względem poziomu HbA1c (MD = -0,20, 95%CI -0,37; -0,03) w porównaniu do sitagliptyny. Nie obserwowano istotnej zmiany pomiędzy grupą sitagliptyny i aktywnego leczenia pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z hipoglikemią (RR = 0,38, 95%CI 0,14; 1,08) lub poważnych zdarzeń niepożądanych (RR = 1,15, 95%CI 0,83; 1,65).</p>												
Fass 2013	<p>Celem przeglądu jest ocena aktualnej literatury dotyczącej bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) w połączeniu z metforminą.</p> <p>Przeszukiwanie literatury przeprowadzono przy użyciu baz MEDLINE (od 1950 r. do października 2012 r.), PubMed (od 1966 r. do października 2012 r.), EMBASE (od 1966 r. do października 2012 r.), a także International Pharmaceutical Abstracts (od 1970 r. do października 2012 r.) za pomocą haseł wyszukiwania "sitagliptin", "linagliptin", "alogliptin", "vildagliptin", "saxagliptin" i "metformin". Badania, które nie oceniają inhibitorów DPP-4 w połączeniu z metforminą i te, które nie były fazy 3, zostały wyłączone. Ostatecznie włączono do przeglądu 6 badań oceniających sitagliptynę w połączeniu z metforminą.</p>	<p>Wyniki: W przeglądzie oceniano odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c < 7%, zmianę poziomu glukozy w osoczu na czczo, zmianę masy ciała oraz zdarzenia niepożądane. Nie przedstawiono metaanalizy wyników z poszczególnych badań.</p> <p>Wnioski: Wiele badań ocenia inhibitory DPP-4 w połączeniu z metforminą w porównaniu z agonistami glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), placebo, inhibitorami DPP-4 w monoterapii, tiazolidynodionami i pochodnymi sulfonilomocznika. Wyniki tych badań o hipotezie non-inferiority wskazują, że inhibitory DPP-4 jako cała grupa są nie gorsze od siebie nawzajem i od innych środków leczniczych z wyjątkiem agonistów GLP-1. Ponadto, w badaniach o hipotezie superiority, agoniści GLP-1 okazali się mieć większy wpływ na obniżenie poziomu HbA1c.</p>												

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

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

- MEDLINE (PubMed)
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier)
- The Cochrane Library
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health).

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Holenderskiego Centrum Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Lareb), Agencji Regulacyjnej Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), bazy danych leków DrugLib.com oraz Holenderskiej Rady Zdrowia (Gezondheidsraad).

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

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 5 marca 2014 r. dla baz Medline, Cochrane oraz EMBASE.

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

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaną cukrzycą typu 2.	Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Sitagliptyna w dawce 100 mg raz na dobę.	Dawka sitagliptyny niezgodna z charakterystyką produktu leczniczego.	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ristfor, sitagliptyna stosowana jest w dawce 50 mg dwa razy na dobę
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą; ○ placebo w skojarzeniu z metforminą; • Terapia trójlekowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą i insuliną; ○ placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną 	Dawka komparatora niezgodna z charakterystyką produktu leczniczego.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	sulfonilomocznika.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ poziom HbA1c; ○ poziom glukozy w osoczu; ○ poziom glukozy w osoczu dwie godziny po posiłku; ○ masę ciała; ○ BMI; • Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ częstość występowania zdarzeń niepożądanych; ○ częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych; ○ częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; ○ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego; ○ częstość występowania infekcji; ○ ryzyko zgonu; ○ ryzyko hipoglikemii. 	-	-
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepa próba) badania kliniczne z randomizacją.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak randomizacji • Badania niekontrolowane. 	-
Inne kryteria	-	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniło 14 badań klinicznych – w tym: 9 RCT porównujących bezpośrednio efektywność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą z monoterapią metforminy; 3 RCT porównujące bezpośrednio efektywność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą; 2 RCT porównujące bezpośrednio efektywność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika

Ponadto do pośredniego porównania efektywności sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z insuliną glargine w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika włączono 1 RCT, w którym porównano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.

Dodatkowo tam gdzie było to możliwe, przedstawiono wyniki metaanaliz z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, opublikowanych na stronie ClinicalTrials.gov.

Porównanie bezpośrednie (14 RCT)

Terapia dwulekowa

- Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina – 9 RCT: Aaboe 2010, Charbonnel 2006, Derosa 2013, Lavallo-González 2013, Raz 2008, Rosenstock 2012, Rosenstock 2013, Scott 2008, Yang 2012
- Sitagliptyna + metformina vs pochodna sulfonilomocznika + metformina – 3 RCT: Arechavaleta 2011, Nauck 2007, Koren 2012

Terapia trójlekowa

- Sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika – 2 RCT: Hermansen 2007, Makdissi 2012

Porównanie pośrednie (2 RCT)

Terapia trójlekowa

- Sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika – 2 RCT:
 - Sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika – 1 RCT: Hermansen 2007.
 - Insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika – 1 RCT: Russell-Jones 2009.

Tabela 17. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
Porównanie bezpośrednie (sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina – 9 RCT)				
<p>Aaboe 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co., Inc.</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo,</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> 1 ośrodek, Dania</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/dzień + MET • placebo + MET <p>Czas obserwacji: 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 2. zdiagnozowana wg kryteriów WHO. • Monoterapia metforminą od co najmniej 3 miesięcy. • HbA1c pomiędzy 7 a 10%. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niestosowanie innych niż metformina leków, wpływających na poziom glukozy, • brak operacji układu pokarmowego w wywiadzie, • negatywne wyniki testów w kierunku ICA, GAD-65, • poziomu ASPAT, ALAT <2 x wartości prawidłowych, • prawidłowy poziom kreatyniny ($\leq 130 \mu\text{M}$), • brak albuminurii, • brak ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej (III, IV klasa NYHA). <p><u>Liczebność populacji:</u> N=24</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana poziomu peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1); • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo i po posiłku; • poziom insuliny i C-peptydu; • zmiana stężenia glukozozależnego peptydu insulintropowego (GIP), peptydu glukagonopodobnego typu 2 (GLP-2) i peptydu YY (PYY); • zmiana stężenia glukagonu, somatostatyny i niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych (NEFA).
<p>Charbonnel 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Research Laboratories</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo,</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie międzynarodowe</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/dzień + MET • placebo + MET <p>Czas obserwacji: 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18. do 78. rż. • Cukrzyca typu 2. • Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako poziom HbA1c pomiędzy 7 a 10% w trakcie monoterapii metforminą w stałej dawce $\geq 1500 \text{ mg/dobę}$ przed włączeniem do badania albo w okresie pomiędzy włączeniem do badania a jego rozpoczęciem. • Pacjenci przyjmujący inne leki przeciwcukrzycowe bądź nieleczeni farmakologicznie, jeśli poziom A1C był zgodny z kryteriami włączenia do badania oraz jeśli inne niż metformina leki zostały odstawione na czas badania. • Pacjenci mogli stosować leki obniżające poziom lipidów, leki na nadciśnienie, zastępczą terapię hormonalną, tyreostatyki, leki antykoncepcyjne w stałej dawce w trakcie badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1 w wywiadzie. • Leczenie insuliną w czasie 8 tyg. przed włączeniem do badania • Upośledzona funkcja nerek będąca przeciwwskazaniem do stosowania metforminy. 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • zmiana stężenia glukozy, insuliny i C-peptydu w osoczu 1 i 2 godziny po posiłku; • panel lipidowy; • pole pod krzywą stężenia glukozy w czasie (AUC); pole pod krzywą stężenia insuliny i C-peptydu w czasie; stosunek AUC insuliny do AUC glukozy; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> FPG lub glukoza na czczo mierzona przy pomocy glukometru tuż przed bądź w trakcie randomizacji >14.4 mmol/l (260 mg/dL). Liczebność populacji: N=701	
Derosa 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, <u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie wieloośrodkowe <u>Hipoteza kliniczna:</u> Brak	<ul style="list-style-type: none"> sitagliptyna 100 mg/dzień + MET placebo + MET Czas obserwacji: 12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek > 18 lat. Cukrzyca typu 2. zdiagnozowana wg kryteriów ESC (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) i EASD. Poziom HbA1c >7.5%. BMI ≥25kg/m² i <31kg/m², (nadwaga lub lekka otyłość). <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Kwasica ketonowa. Niestabilna lub szybko postępująca retinopatia cukrzycowa. Nefropatia, neuropatia. Zaburzenia czynności wątroby (zdefiniowane jako stężenie aminotransferaz w osoczu i/lub poziom gamma-glutamylotransferazy powyżej górnej granicy normy). Ciężka niedokrwistość. Ciężka choroba sercowo-naczyniowa (I-IV klasa NYHA). Zaburzenia mózgowo-naczyniowe występujące w trakcie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. Ciąża, okres karmienia oraz niestosowanie antykoncepcji. Liczebność populacji: N=178	<ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c; zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo i po posiłku; elektrokardiogram; zmiana BMI i masy ciała; zmiana wskaźników HOMA-β, HOMA-IR; stosunek proinsuliny do insuliny w osoczu na czczo (Pr/FPI); poziom insuliny i proinsuliny w osoczu na czczo (FPI, FPPr); C-peptyd, glukagon, rezystyna, waspina, omentyna-1 i TNF-α.
Lavalle-González 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC	<u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, <u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie wieloośrodkowe (169 ośrodków w 22 krajach) <u>Hipoteza kliniczna:</u> Superiority (kanagliflozin 300 mg vs placebo) i non-inferiority (kanagliflozin vs sitagliptyna)	<ul style="list-style-type: none"> sitagliptyna 100 mg/dzień + MET placebo + MET kanagliflozin 100 mg + MET kanagliflozin 300 mg + MET Czas obserwacji: 26 tyg./52 tyg. (faza przedłużona)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek od 18. do 80. rż. Cukrzyca typu 2. Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako poziom HbA1c zawierający się w przedziale (7 - 10,5)% w trakcie monoterapii metforminą w stałej dawce ≥2000 mg/dobę (lub ≥1500 mg/dobę, jeśli większa dawka nietolerowana) przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania. FPG < 15mmol/l w 2. tygodniu fazy wstępnej polegającej na przyjmowaniu placebo. FFG ≥ 6,1mmol/l i < 15mmol/l 1. dnia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Powtarzający się w fazie wstępnej badania poziom FPG oraz samodzielnie monitorowana wartość glikemii SMBG >15mmol/l. Cukrzyca typu 1. 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana poziomu HbA1c po 26 tygodniach; zmiana poziomu HbA1c po 52 tygodniach; odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c < 7%; zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo i po posiłku; skurczowe ciśnienie krwi; procentowa zmiana masy ciała; zmiana triglicerydów i cholesterolu HDL; zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • Choroby układu krążenia (w tym zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, procedura rewaskularyzacji, zaburzenia mózgowo-naczyniowe) w trakcie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. • Leczenie agonistami receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów gamma, insuliną, innymi inhibitorami SGLT2 (za wyjątkiem metforminy stosowanej w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika) w trakcie 12 tygodni poprzedzających włączenie do badania. • Estymowana filtracja kłębuszkowa eGFR <55ml/min x (1,73 m²)-1 (lub <60 ml/min x (1,73 m²)-1 jeśli na podstawie miejscowych kwalifikatorów). • Poziom kreatyniny ≥124 μM (mężczyźni), ≥115 μM(kobiety). <p><u>Liczebność populacji:</u> N=1284</p>	
<p>Raz 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck, Whitehouse Station, New Jersey</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo,</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie międzynarodowe</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Superiority: dołączenie sitagliptyny do metforminy powoduje istotną zmniejszenie HbA1c w porównaniu z placebo w 18 tygodniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/dzień + MET • placebo + MET <p>Czas obserwacji: 30 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18 do 78 r.ż. • Cukrzyca typu 2. • Monoterapia metforminą albo innym lekiem przeciwcukrzycowym, bądź terapia skojarzona: metformina + inny lek przeciwcukrzycowy, jeśli poziom HbA1c odpowiadał temu określone w kryteriach włączenia (tzn. 8.0-11.0%). • W trakcie badania pacjenci mogli kontynuować tylko leczenie metforminą. • Pacjenci mogli przyjmować również leki obniżające poziom lipidów, leki na nadciśnienie, leki hormonalne na tarczycę bądź antykoncepcyjne. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulinoterapia w czasie 8 tyg. przed włączeniem do badania. • Terapia lekiem z grupy PPARy bądź lekiem inkretynowym w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania. • Cukrzyca typu 1. • BMI <20 bądź >43 kg/m² • FPG utrzymujący się na poziomie <7.2 lub >15.6 mmol/L, w okresie pomiędzy włączeniem do badania a jego rozpoczęciem. • Ciąża, okres karmienia. <p><u>Liczebność populacji:</u> N=190</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana poziomu HbA1c po 18 tygodniach leczenia; • zmiana poziomu HbA1c po 30 tygodniach leczenia; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo oraz po posiłku; • zmiana stężenia insuliny, proinsuliny i C-peptydu w osoczu 1 i 2 godziny po posiłku; stosunek stężenia insuliny do stężenia proinsuliny; • pole pod krzywą stężenia glukozy w czasie (AUC); pole pod krzywą stężenia insuliny i C-peptydu w czasie; stosunek AUC insuliny do AUC glukozy; • zmiana wskaźników HOMA-β, HOMA-IR i QUICKI; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c < 7%; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rosenstock 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Global Services</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo,</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie wieloośrodkowe</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Superiority: wykazanie różnicy 0,55% w odniesieniu do zmiany HbA1c w 12 tyg. między kanagliflozyną a placebo (SD=1,0%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/dzień + MET • placebo + MET <p>Czas obserwacji: 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18. do 65. r.ż. • Cukrzyca typu 2. zdiagnozowana od co najmniej 3 miesięcy. • HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$. • Monoterapia metforminą, przyjmowaną od co najmniej 3 miesięcy w stałej dawce ≥ 1500 mg/dobę. • Stabilna masa ciała i BMI 25-45 kg/m² (od 24 w przypadku Azjatów). • Poziom kreatyniny w osoczu < 1.5 mg/dL w przypadku mężczyzn i < 1.4 mg/dL w przypadku kobiet. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych <p><u>Liczebność populacji:</u> N=451</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana poziomu HbA1c w 12 tygodniu; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • stosunek poziomu glukozy w moczu do poziomu kreatyniny w ciągu nocy; • masa ciała; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c $< 7\%$ lub $< 6,5\%$; • zmiana poziomu lipidów na czczo; • zmiana wskaźnika HOMA2-%β; • zdarzenia niepożądane.
<p>Rosenstock 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo,</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie wieloośrodkowe (104 ośrodki w 16 krajach)</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/dzień + MET • placebo + MET • empagliflozin 1 mg • empagliflozin 5 mg • empagliflozin 10 mg • empagliflozin 25 mg • empagliflozin 50 mg <p>Czas obserwacji: 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18. do 80. r.ż. • Cukrzyca typu 2. • BMI ≤ 40kg/m² • Monoterapia metforminą bądź terapia skojarzona: metformina + inny lek przeciwcukrzycowy; (niezmieniana forma terapii przez co najmniej 10 tygodni poprzedzających włączenie do badania; w skład każdej z terapii wchodzi metformina w dawce ≥ 1500 mg/dobę, bądź też większa dawka tolerowana). • HbA1c $\geq 6,5\%$ i $\leq 9,0\%$ w terapii skojarzonej metformina + inny lek, terapia ta przerywana ze względu na konieczność rozpoczęcia okresu wypłukiwania; HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10\%$ w monoterapii metforminą, lub u pacjentów przyjmujących placebo w fazie wstępnej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zawał serca, udar lub przemijający atak niedokrwienny przebyty w przeciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania • Upośledzenie czynności wątroby lub nerek • Choroby ośrodkowego układu nerwowego • Przewlekłe lub istotne klinicznie ostre infekcje. • Istotna klinicznie alergia, nadwrażliwość. • Przyjmowanie pochodnych tiazolidynodionu, analogów GLP-1 lub insuliny w ciągu 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • masa ciała; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c $< 7\%$ lub obniżenie o $\geq 0,5\%$; • hematokryt; poziom sodu, potasu, chlorku, magnezu, wapnia, fosforanów, dwuwęglanu i kwasu moczowego w osoczu; • mikroalbumina i $\alpha 1$-mikroglobulina w moczu; • lipidogram; • ciśnienie krwi; • zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
			Liczebność populacji: N=495	
<p>Scott 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck, Whitehouse Station, New Jersey</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie międzynarodowe</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/dzień + MET • placebo + MET <p>Czas obserwacji: 18 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18. do 75. r.ż. • Cukrzyca typu 2. • Monoterapia metforminą w stałej od co najmniej 10 tyg. przed kwalifikacją do badania dawce ≥ 1500 mg/dobę. • Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako poziom HbA1c ≥ 7 oraz $\leq 11\%$. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1. • Insulinoterapia w czasie 8 tyg. przed kwalifikacją do badania. • Przeciwwskazania do stosowania leków z grupy TZD albo metforminy. • Upośledzona funkcja nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min). • Poziom ALT bądź AST ≥ 2 razy poziomu prawidłowego. • FPG > 270 mg/dL przed randomizacją. <p><u>Liczebność populacji:</u> N=273</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana poziomu HbA1c; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; zmiana stężenia insuliny, proinsuliny i lipidów na czczo; • zmiana wskaźników HOMA-β i HOMA-IR; • stężenie glukozy, insuliny i C-peptydu w osoczu 2 godziny po posiłku; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
<p>Yang 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck, Whitehouse Station, New Jersey</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie wieloośrodkowe</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/dzień + MET • placebo + MET <p>Czas obserwacji: 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 18. do 78. r.ż. • Cukrzyca typu 2. • Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako HbA1c $\geq 7.5\%$ i $\leq 11.0\%$ podczas monoterapii metforminą w stałej dawce 1000 albo 1700 mg/dobę, zarówno w czasie zakwalifikowania do badania, jak i w okresie poprzedzającym rozpoczęcie badania, podczas którego ustalano i stabilizowano dawkę metforminy • Nieodpowiednia kontrola glikemii, zdefiniowana jako HbA1c $\geq 7.0\%$ i $\leq 9\%$ podczas terapii skojarzonej metformina + inny lek przeciwcukrzycowy (z wyjątkiem leków z grupy PPARγ). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1. • Kwasica ketonowa zw. z cukrzycą w wywiadzie. • Czynna choroba wątroby bądź woreczka żółciowego. • Zastoinowa niewydolność serca bądź niestabilna choroba wieńcowa. • Podwyższony o ponad 2 razy poziom enzymów wątrobowych w porównaniu z poziomem prawidłowym. • Ciąża, okres karmienia. • Jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania metforminy. 	<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu; • zmiana poziomu HbA1c w zależności od dawki metforminy; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo oraz 2 godziny po posiłku; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c $< 7\%$ lub $< 6,5\%$; • zmiana stężenia insuliny na czczo; • zmiana poziomu lipidów w stosunku do wartości początkowych; • zmiana wskaźników HOMA-β, HOMA-IR i QUICKI; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie innych poza metforminą i sitagliptyną leków przeciwcukrzycowych w trakcie badania. <u>Liczebność populacji:</u> N=395	
Porównanie bezpośrednie (sitagliptyna + metformina vs pochodna sulfonylomocznika + metformina – 3 RCT)				
Arechavaleta 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.	<u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane <u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie wieloośrodkowe <u>Hipoteza kliniczna:</u> Non-inferiority: porównywalna skuteczność sitagliptyny i glimepirydu w odniesieniu do zmiany HbA1c w 30 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> sitagliptyna 100 mg/dzień + MET glimepiryd w dawce od 1 mg do 6 mg/dzień + MET Czas obserwacji: 30 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat. Cukrzyca typu 2. Nieodpowiednia kontrola glikemii (HbA1c $\geq 6,5$ i $\leq 9,0\%$). Stabilna dawka metforminy (≥ 1500 mg/dzień) oraz dieta i ćwiczenia na 12 tygodni przed włączeniem do badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca typu 1 w wywiadzie. Stosowanie jakichkolwiek leków przeciwcukrzycowych poza metforminą w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania. Dysfunkcja nerek uniemożliwiająca zastosowanie metforminy. Pomiar glukozy na czczo z palca $<6,1$ lub $>13,3$ mmol/l. <u>Liczebność populacji:</u> N=1035	<ul style="list-style-type: none"> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana poziomu HbA1c w 30 tygodniu; odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c $< 7\%$ lub $< 6,5\%$; zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; zmiana poziomu lipidów w stosunku do wartości początkowych; masa ciała; zdarzenia niepożądane.
Nauck 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Merck, Whitehouse Station, New Jersey	<u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane <u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie międzynarodowe <u>Hipoteza kliniczna:</u> Non-inferiority: porównywalna skuteczność w odniesieniu do zmiany HbA1c w 52 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> sitagliptyna 100 mg/dzień + MET glipizyd w dawce 5 mg/dzień zwiększanej do 20 mg/dzień + MET Czas obserwacji: 52 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 18-78 lat. Cukrzyca typu 2. Niestosowanie obecnie leków przeciwcukrzycowych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca typu 1. Insulinoterapia w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania. Upośledzenie pracy nerek uniemożliwiające zastosowanie metforminy. FPG $> 15,0$ mmol/l. <u>Liczebność populacji:</u> N=1172	<ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana poziomu HbA1c; zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; zmiana poziomu insuliny, proinsuliny i lipidów; zmiana wskaźników HOMA-β, stosunku proinsuliny do insuliny, HOMA-IR i QUICKI; masa ciała; zdarzenia niepożądane.
Koren 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane	<ul style="list-style-type: none"> sitagliptyna 100 mg/dzień + MET glibenklamid 5 mg + MET Czas obserwacji: 28 tyg. (po	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 18-75 lat. Cukrzyca typu 2. Nieadekwatna kontrola glikemii (HbA1c $>7\%$) podczas terapii metforminą. 	<ul style="list-style-type: none"> Szywność tętnic, ciśnienie krwi, poziom lipidów, markery stresu oksydacyjnego i procesu zapalnego; zmiana HbA1c i zmiana

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie jednoośrodkowe</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Brak.</p>	12 tyg. każda faza)	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klirens kreatyniny < 30 ml/min. • Leczenie inkretynami lub sulfonilomocznikiem w ciągu ostatnich 3 miesięcy. • Leczenie azotanami. • Niekontrolowany zawał serca. • Niekontrolowane nadciśnienie lub zmiana leków przeciw nadciśnieniu w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania. • Nowotwór. • Ciąża. <p><u>Liczebność populacji:</u> N=40</p>	<p>poziomu glukozy w osoczu na czczo;</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoglikemia; • masa ciała.
Porównanie bezpośrednie (sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika – 2 RCT)				
<p>Hermansen 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> Badanie międzynarodowe</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/dzień + glimepiryd (4-8 mg/dzień) + metformina (1500-3000 mg/dzień) • placebo + glimepiryd (4-8 mg/dzień) + metformina (1500-3000 mg/dzień) <p>Czas obserwacji: 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18-75 lat. • Cukrzyca typu 2. • Wcześniejsze stosowanie glimepirydu samego lub łącznie z metforminą/stosowanie innego doustnego leku przeciw cukrzycowego w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej/niestosowanie żadnych leków przeciw cukrzycowych przez 8 tygodni przed włączeniem do badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1 w wywiadzie. • Insulinoterapia w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania. • Dysfunkcja nerek. • Nadwrażliwość, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania glimepirydu, sulfonilomocznika, metforminy lub pioglitazonu. <p><u>Liczebność populacji:</u> N=441</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • zmiana poziomu lipidów w stosunku do wartości początkowych; • zmiana wskaźników HOMA-β, stosunku proinsuliny do insuliny, HOMA-IR i QUICKI; • masa ciała; • zdarzenia niepożądane.
<p>Makdissi 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health, American Diabetes Association, Merck, Amylin i Abbott Pharmaceuticals</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> 1 ośrodek</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna 100 mg/1 x dziennie + MET + SU • placebo + MET + SU <p>Czas obserwacji: 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych <p><u>Liczebność populacji:</u> N=22</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom HbA1c, poziom FPG i masa ciała po 12 tygodniach; • aktywność DPP-IV, stężenie DPP-IV i GLP-1; poziom lipidów; • ekspresja genów reakcji zapalnej; • poziom CRP i IL-6.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje (dawka)	Populacja	Punkty końcowe
	Hipoteza kliniczna: Brak.			
Porównanie pośrednie (sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika)				
<p>Russell-Jones 2009 (insulina + MET + SU vs placebo + MET + SU)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p><u>Typ badania</u> Randomizowane, otwarte, kontrolowane</p> <p><u>Liczba, lokalizacja ośrodków</u> 107 ośrodków w 17 krajach</p> <p><u>Hipoteza kliniczna:</u> Superiority: wykazanie różnicy 0,5% w odniesieniu do zmiany HbA1c między insuliną glargine a placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • insulina glargine + glimepiryd + MET • placebo + glimepiryd + MET <p>Czas obserwacji: 26 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18-80 lat. • Cukrzyca typu 2. • Leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. • Poziom HbA1c \geq 7,5-10,0% przy monoterapii lekiem przeciwcukrzycowym i HbA1c 7,0-10,0% przy terapii skojarzonej. • BMI \leq 45 kg/m². <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulinoterapia w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. • Upośledzona funkcja wątroby lub nerek. • Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa. • Proliferatywna retinopatia lub makulopatia. • Nadciśnienie \geq 180/100 mmHg. • Nowotwór. • Ciąża. • Nawracająca hipoglikemia lub nieświadoma hipoglikemia. • Seropozytywność w kierunku antygenu zapalenia wątroby B lub przeciwciał zapalenia wątroby typu C. • Stosowanie leków, które mogłyby wpływać na poziom glukozy w osoczu. <p><u>Liczebność populacji:</u> N=581</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana poziomu HbA1c w 26 tygodniu; • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo; • profil glikemii w 8-punktowym pomiarze; • funkcja komórek β (stosunek proinsuliny do insuliny); • zmiana masy ciała; obwód pasa; ciśnienie krwi; • zdarzenia niepożądane.

W zakresie skuteczności leczenia oceniano następujące punkty końcowe:

- wpływ leczenia na poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c);
- wpływ leczenia na poziom glukozy w osoczu mierzonej na czczo (FPG);
- wpływ leczenia na poziom glukozy w osoczu mierzony 2 godziny po posiłku (2-h PPG);
- wpływ leczenia na zmianę masy ciała pacjentów;
- wpływ leczenia na zmianę BMI pacjentów;
- HOMA-β;
- HOMA-IR.

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- częstość występowania zgonów w trakcie trwania badania;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie trwania badania;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych;
- częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- poszczególne grupy zdarzeń niepożądanych:
 - zdarzenia związane z hipoglikemią;
 - zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego traktowane łącznie (takie jak nudności, wymioty, biegunka itp.);
 - zdarzenia niepożądane o charakterze infekcyjnym traktowane łącznie (infekcje dróg oddechowych, układu moczowego itd.).

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali Jadad

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina						
Aaboe 2010	0	0	1	0	0	1
Charbonnel 2006	1	0	1	0	1	3
Raz 2008	1	0	1	0	1	3
Rosenstock 2012	1	0	1	0	1	3
Scott 2008	1	0	1	0	1	3
Yang 2012	1	0	1	0	1	3
Derosa 2013	1	1	1	1	1	5
Lavalle-Gonzalez 2013	1	1	1	0	1	4
Rosenstock 2013	1	1	1	0	1	4
Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina						
Arechavaleta 2011	1	0	1	0	1	3
Nauck 2007	1	0	1	0	1	3

Koren 2012	0	0	0	0	0	0
Sitagliptyna + metformina + pochodne sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodne sulfonilomocznika / Insulina glargine + metformina + pochodne sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodne sulfonilomocznika						
Hermansen 2007	1	0	1	0	1	3
Makdissi 2012	1	0	1	0	1	3
Russel-Jones 2009	1	0	1	0	1	3

* Aaboe 2010 i Koren 2012 – niewłaściwa randomizacja (randomizacja na podstawie numeru włączenia, pacjenci na zmianę przyporządkowywani do grup).

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę

- „Brak badań bezpośrednio porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą vs insulina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą (badania typu head-to-head), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.
- W części badań brak definicji hipoglikemii i w związku z tym brak możliwości stwierdzenia, czy definicja hipoglikemii w poszczególnych badaniach jest spójna i czy można porównywać ten punkt końcowy pomiędzy badaniami.
- Niedokładny opis lub brak opisu randomizacji w przypadku większości badań. W wielu badaniach brak opisu sposobu przeprowadzenia zaślepienia.
- Niejednorodne raportowanie jednostek miar dla poziomu glukozy we krwi/osoczu i z tego względu konieczność przeliczania jednostek (z miligramów/decylitr na minimole/litr) według przyjętego przelicznika na użytek metaanalizy.
- Niejednorodny pomiar poziomu glukozy w poszczególnych badaniach. W części pomiaru dokonywano z krwi, a w części z osocza. Na potrzeby metaanalizy przeliczano wyniki uzyskane starszą metodą (opartą na pomiarze z krwi) na wyniki uzyskane metodą nowszą – zastosowano w tym celu przyjęty przelicznik.
- Niejednorodne przytaczanie parametrów zmienności w poszczególnych badaniach – w części z nich przytaczano 95% przedział ufności, a w części odchylenie standardowe (oraz błąd standardowy w pojedynczych przypadkach). Aby umożliwić przeprowadzenie metaanalizy wyników poszczególnych badań konieczne było przeliczenie 95% przedziałów ufności na wartości odchylenia standardowego za pomocą uprzednio skonstruowanego kalkulatora.
- W przypadku badania Rosenstock 2012 dane zostały odczytane z wykresu.
- W badaniu Nauck 2007 uwzględniono wyłącznie populację per-protocol, podczas gdy w badaniach o hipotezie non-inferiority powinny być również przedstawione wyniki w populacji intention-to-treat.
- W badaniu Scott 2008 pacjenci mieli wyższe wyjściowe poziomy HbA1c, co mogło wpłynąć na wyniki końcowe w zakresie takich punktów końcowych, jak zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej i zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo.”

Uwagi AOTM

Wskazane byłoby uwzględnienie w analizie klinicznej przeprowadzenie porównania z innymi lekami z grupy DPP-4, które stanowią komparator dla ocenianej technologii medycznej. Przeprowadzenie takiego porównania mogłoby dać pełniejszy obraz analizowanego problemu.

Badaniem bezpośrednio porównującym inhibitory DPP-4: (saksagliptyna + MET vs sitagliptyna + MET) jest RCT Scheen 2010. W badaniu Scheen 2010 wykazano porównywalną poprawę kontroli glikemii oraz zbliżony profil bezpieczeństwa obu terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia metforminą nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

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

Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (fixed effect). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (random effect). Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (WMD – weighted mean difference) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, WMD wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność sitagliptyny z poszczególnymi komparatorami (badania typu head-to-head), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (random effect) (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo sitagliptyny z poszczególnymi komparatorami (badania typu head-to-head), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (random effect) (Review Manager ver. 5.2.3).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Porównania bezpośrednie

Terapia dwulekowa

- **Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina**

Zmiana HbA1c

We wszystkich 8 RCT, w których analizowano zmianę HbA1c uzyskano istotną statystycznie (IS) zmianę na korzyść grupy sitagliptyna + metformina w porównaniu do placebo + metformina. Metaanaliza wyników z badań dla ww. punktu końcowego również wykazała IS większą skuteczność terapii sitagliptyna + metformina.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, którego wyniki dostępne są na stronie ClinicalTrials.gov. Obniżenie poziomu HbA1c w grupie chorych leczonych sitagliptyną + metformina było IS większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870, jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania).

Tabela 19. Zmiana HbA1c – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Charbonnel 2006	453	-0,67	1,09	224	-0,02	0,92	-0,65 (-0,81; -0,49)	<0,0001

Derosa 2012	86	-1,4	^	83	-0,7	^	-0,70 (-1,39; -0,01)	0,048
Lavalle-Gonzalez 2013	354	-0,82	0,75	181	-0,17	0,81	-0,65 (-0,79; -0,51)	<0,0001
Raz 2008	95	-1,00	1,49	92	0,00	1,47	-1,00 (-1,43; -0,57)	<0,0001
Rosenstock 2012	65	-0,74	0,64	65	-0,22	0,73	-0,52 (-0,76; -0,28)	<0,0001
Rosenstock 2013	71	-0,45	0,86	71	0,15	0,64	-0,60 (-0,85; -0,35)	<0,0001
Scott 2008	91	-0,73	0,63	88	-0,22	0,67	-0,51 (-0,71; -0,31)	<0,0001
Yang 2012	191	-1,00	0,71	194	-0,10	0,71	-0,90 (-1,04; -0,76)	<0,0001
Metaanaliza							-0,67 (-0,79; -0,56)	<0,00001
NCT01338870	44	-0,65	0,75	42	-0,30	0,68	-0,35 (-0,64; -0,06)	0,02
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870							0,64 (-0,77; -0,52)	<0,00001

^ wartość WMD obliczona na podstawie wartości p dla różnicy (p < 0,05).

Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c mniejszy niż 7% oceniono w 7 RCT. We wszystkich 7 badaniach w grupie sitagliptyny uzyskano IS wyższy odsetek pacjentów osiągających taki poziom hemoglobiny glikowanej. Metaanaliza wszystkich badań również wykazała IS różnicę na korzyść sitagliptyny.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870. W grupie chorych leczonych sitagliptyną + metformina odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA1c <7% był porównywalny w stosunku do grupy przyjmującej placebo + metforminą. Metaanaliza z uwzględnieniem wyniku badania NCT0133870 również wykazała IS różnicę na korzyść sitagliptyny.

Tabela 20. Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	SITA + MET		PLA + MET		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Charbonnel 2006	453	213(47,0)	224	41 (18,3)	2,57 (1,92; 3,44)	<0,0001	3,48 (2,8; 4,6)
Lavalle-Gonzalez 2013	366	199(54,4)	183	54 (29,5)	1,84 (1,45; 2,35)	<0,0001	4,02 (3,0; 6,1)
Raz 2008	95	21 (22,1)	92	3 (2,2)	6,78 (2,09; 21,96)	0,0014	5,31 (3,6; 10,3)
Rosenstock 2012	65	42 (64,6)	65	22 (33,8)	1,91 (1,30; 2,80)	0,0010	3,25 (2,1; 6,9)
Rosenstock 2013	71	24 (33,8)	71	11 (15,5)	2,18 (1,16; 4,11)	0,0158	5,46 (3,1; 22,4)
Scott 2008	91	50 (54,9)	88	33 (37,5)	1,47 (1,06; 2,03)	<0,0001	0,06 (0,3; 3,3)
Yang 2012	191	60 (31,4)	194	16 (8,2)	3,81 (2,28; 6,37)	<0,0001	4,32 (3,2; 6,4)
Metaanaliza					2,23 (1,71; 2,91)	<0,00001	4,10 (3,6; 4,8)
NCT01338870	44	16 (36,4)	42	10 (23,8)	1,53 (0,78; 2,98)	0,21	-
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870					2,15 (1,68; 2,76)	<0,00001	4,18 (3,6; 4,9)

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

We wszystkich 8 RCT, w których analizowano zmianę poziomu glukozy mierzonego na czczo uzyskano IS różnicę na korzyść grupy stosującej sitagliptynę + metformina. Metaanaliza wyników z również wykazała IS większą skuteczność sitagliptyny + metforminy w zakresie tego punktu końcowego.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870. Obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo w grupie chorych leczonych sitagliptyną + metforminą było IS większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870, jak i dla metaanalizy z włączeniem tego badania).

Tabela 21. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
Charbonnel 2006	454	-0,90	2,17	226	0,50	2,30	-1,40 (-1,75; -1,05)	<0,0001
Derosa 2012	86	-1,78	^	83	-1,17	^	-0,61 (-1,22; -0,00)	0,048
Lavalle-Gonzalez 2013	354	-1,10	1,88	181	0,10*	1,35	-1,20 (-1,51; -0,89)	<0,0001
Raz 2008	96	-1,60	2,50	92	-0,20*	2,45	-1,40 (-2,11; -0,69)	0,0001
Rosenstock 2012	65	-0,69	1,80	65	0,20	1,60	-0,89 (-1,48; -0,30)	0,0029
Rosenstock 2013	69	-0,72	2,33	69	0,28	1,65	-1,00 (-1,67; -0,33)	0,004
Scott 2008	92	-0,64	1,83	89	0,34	1,85	-0,98 (-1,51; -0,45)	0,0003
Yang 2012	191	-1,10	2,12	195	0,00	2,85	-1,10 (-1,61; -0,59)	<0,0001
Metaanaliza							-1,14 (-1,31; -0,97)	<0,00001
NCT01338870	44	-0,88	1,72	42	0,19	1,89	-1,07 (-1,83; -0,31)	0,006
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870							-1,14 (-1,30; -0,97)	<0,00001

^ wartość WMD obliczona na podstawie wartości p dla różnicy ($p < 0,05$).

Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

W 6 badaniach oceniających zmianę poziomu glukozy w osoczu mierzonego 2 godziny po posiłku uzyskano IS spadek pod względem tego parametru na korzyść grupy sitagliptyna + metformina. Metaanaliza wszystkich włączonych badań również wykazała IS przewagę grupy sitagliptyna + metformina.

Tabela 22. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
Charbonnel 2006	387	-3,40	4,01	182	-0,60	3,44	-2,80 (-3,47; -2,13)	<0,0001
Derosa 2012	86	-2,17	^-	83	-1,39	^-	-0,78 (-1,54; -0,02)	0,048
Lavalle-Gonzalez 2013	295	-2,70	3,44	129	-0,60	3,41	-2,10 (-2,81; -1,39)	<0,0001
Raz 2008	79	-3,80	3,63	74	-0,80	3,95	-3,00 (-4,20; -1,80)	<0,0001
Scott 2008	80	-1,95	2,74	78	-0,27	2,73	-1,68 (-2,54; -0,82)	0,0001
Yang 2012	173	-2,40	2,68	163	-0,60	3,26	-1,80 (-2,43; -1,17)	<0,0001
Metaanaliza							-1,99 (-2,60; -1,38)	<0,0001

^ wartość WMD obliczona na podstawie wartości p dla różnicy ($p < 0,05$).

Masa ciała

Zmianę masy ciała oceniano w 5. Tylko w jednym badaniu odnotowano IS zmianę pod względem tego punktu końcowego na korzyść grupy sitagliptyny. Metaanaliza wszystkich 5 badań nie uzyskała poziomu IS – spadek masy ciała w grupie pacjentów przyjmujących placebo + metformina i w grupie pacjentów otrzymujących sitagliptyna + metformina był porównywalny.

Przedstawiono również wynik metaanalizy z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870. W grupie leczonych sitagliptyna + metformina uzyskano większą redukcję masy ciała niż w grupie placebo + metformina, ale wynik nie osiągnął IS. Wynik metaanalizy 6 badań wskazuje na brak różnic między grupami w zakresie zmiany masy ciała.

Tabela 23. Zmiana masy ciała – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (kg)	SD	N	Średnia (kg)	SD		
Derosa 2012	86	-2,50	^-	83	-2,30	^-	-0,20 (-0,40; 0,00)	0,048
Lavalle-Gonzalez 2013	355	-1,10	3,77	181	-1,10	2,69	0,00 (-0,61; 0,61)	1,00
Rosenstock 2012	65	-0,60	3,22	65	-1,10	2,50	0,50 (-0,50; 1,50)	0,32
Rosenstock 2013	71	-0,80	2,58	71	-1,20	3,01	0,40 (-0,52; 1,32)	0,39
Scott 2008	94	-0,40	1,98	91	-0,80	1,95	0,40 (-0,17; 0,97)	0,17
Yang 2012	197	0,00	2,86	198	-0,50	2,87	0,50 (-0,07; 1,07)	0,08
Metaanaliza							0,17 (-0,16; 0,50)	0,31
NCT01338870	44	-0,83	3,03	42	-0,30	1,87	-0,53 (-1,61; 0,55)	0,33
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870							-0,05 (-0,21; 0,11)	0,54

^ wartość WMD obliczona na podstawie wartości p dla różnicy ($p < 0,05$).

Zmiana HOMA-β

Zmianę HOMA-β oceniono w 6 badaniach. W 4 badaniach uzyskano IS wynik na korzyść grupy sitagliptyny. W pozostałych 2 badaniach grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego.

Metaanaliza wszystkich badań osiągnęła poziom IS i była na korzyść grupy pacjentów stosujących sitagliptynę + metformina.

Tabela 24 Zmiana HOMA-β – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Charbonnel 2006	418	19,5	69,89	196	3,5	59,29	16,00 (4,69; 27,31)	0,0056
Derosa 2012	86	4,3	^-	83	2,2	^-	2,02 (0,02; 4,02)	0,048
Raz 2008	74	17,0	24,58	65	2,5	24,27	14,50 (6,37; 22,63)	0,0005

Rosenstock 2012	55	10,0	37,08	53	2,0	14,56	8,00 (-2,70; 18,70)	0,14
Scott 2008	78	9,4	44,16	76	-6,9	44,03	16,30 (2,36; 30,24)	0,02
Yang 2012	174	6,3	39,03	164	1,7	39,03	4,60 (-3,75; 12,95)	0,28
Metaanaliza							9,05 (2,99; 15,10)	0,003

^ wartość WMD obliczona na podstawie wartości p dla różnicy (p < 0,05).

Zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR oceniano w 5 badaniach. Tylko w jednym z badań uzyskano IS wynik na korzyść sitagliptyny. Metaanaliza wszystkich badań wykazała nieistotną statystycznie (NS) różnicę między grupami – badane grupy są porównywalne pod względem tego punktu końcowego.

Tabela 25. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	SITA + MET			PLA + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Charbonnel 2006	418	0,0	6,26	196	0,0	5,0	0,00 (-1,00; 1,00)	1,00
Derosa 2012	86	-1,81	-^	83	-1,29	-^	-0,52 (-1,03; -0,01)	0,048
Raz 2008	74	-0,3	3,07	65	-0,6	3,29	0,30 (-0,76; 1,36)	0,58
Scott 2008	78	-0,5	3,15	76	0,3	3,11	-0,80 (-1,78; 0,18)	0,11
Yang 2012	174	-0,1	2,69	164	-0,1	2,61	0,00 (-0,57; 0,57)	1,00
Metaanaliza							-0,26 (-0,58; 0,06)	0,11

• Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Zmiana HbA1c

Zidentyfikowano badania porównujące pod względem zmiany HbA1c sitagliptynę + metformina z następującymi schematami: glimepiryd + metformina, glipizyd + metformina i glibenklamid + metformina. Żadne z porównań nie wykazało IS różnicy pomiędzy grupą z sitagliptyną a grupą z pochodną sulfonilomocznika.

Łączna metaanaliza wszystkich badań również nie wykazała IS różnicy.

Tabela 26. Zmiana HbA1c – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Glimepiryd								
Arechavaleta 2011	443	-0,47	0,86	436	-0,54	0,96	0,07 (-0,05; 0,19)	0,25
Glipizyd								
Nauck 2007	382	-0,67	0,8	411	-0,67	0,83	0,00 (-0,11; 0,11)	1,00
Glibenklamid								
Koren 2012	20	-0,6	1,1	20	-1,0	1,1	0,40 (-0,28; 1,08)	0,25
Metaanaliza							0,04 (-0,05; 0,12)	0,36

Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

Dane na temat odsetka pacjentów uzyskujących poziom HbA1c < 7% uzyskano z jednego badania. Wynika z niego, że IS więcej pacjentów z grupy glimepirydu uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej mniejszy niż 7%.

Tabela 27. Odsetek pacjentów z HbA1c < 7% – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	SITA + MET		SU + MET		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Glimepiryd							
Arechavaleta 2011	443	232 (52,4)	436	260 (59,6)	0,88 (0,78; 0,99)	0,03	13,77 (7,2; 139,4)

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Zidentyfikowano badania porównujące pod względem zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo sitagliptynę + metformina z następującymi schematami: glimepiryd + metformina, glipizyd + metformina i

glibenklamid + metformina. Żadne z porównań nie wykazało IS różnicy pomiędzy grupą z sitagliptyną a grupą z pochodną sulfonilomocznika.

Łączna metaanaliza wszystkich badań również nie wykazała IS różnicy.

Tabela 28. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
Glimepiryd								
Arechavaleta 2011	446	-0,8	2,15	444	-1,0	2,15	0,20 (-0,08; 0,48)	0,16
Glipizyd								
Nauck 2007	382	-0,56	2,59	407	-0,42	2,57	-0,14 (-0,50; 0,22)	0,45
Glibenklamid								
Koren 2012	20	-0,71	2,8	20	-1,7	1,98	0,99 (-0,51; 2,49)	0,20
Metaanaliza							0,09 (-0,13; 0,31)	0,42

Masa ciała

Dane dotyczące zmiany masy ciała są dostępne dla porównania sitagliptyny + metformina vs glibenklamid + metformina. Sitagliptyna powoduje IS większy spadek wagi w porównaniu z glibenklamidem.

Tabela 29. Masa ciała – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (kg)	SD	N	Średnia (kg)	SD		
Glibenklamid								
Koren 2012	20	-0,2	2,0	20	1,2	2,3	-1,40 (-2,74; -0,06)	0,04

BMI

Zmianę BMI pomiędzy wartością wyjściową a mierzoną pod koniec badania oceniano dla porównania sitagliptyny + metformina oraz glibenklamidu + metformina. Sitagliptyna bardziej redukowała BMI pacjentów – wynik NS.

Tabela 30. BMI – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (kg/m ²)	SD	N	Średnia (kg/m ²)	SD		
Glibenklamid								
Koren 2012	20	-0,01	0,9	20	0,5	1,0	-0,51 (-1,10; 0,08)	0,09

Zmiana HOMA-β

Zmianę HOMA-β analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę + metformina z glipizydem + metformina. Obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego.

Tabela 31. Zmiana HOMA-β – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Glipizyd								
Nauck 2007	368	3,6	75,36	387	14,0	75,28	-10,40 (-21,15; 0,35)	0,06

Zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę + metformina z glipizydem + metformina. Nie odnotowano IS zmiany pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego.

Tabela 32. Zmiana HOMA-IR – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	SITA + MET			SU + MET			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Glipizyd								
Nauck 2007	368	-0,1	4,89	388	0,2	4,02	-0,30 (-0,94; 0,34)	0,36

Terapia trójlekowa

- **Sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika**

Zmiana HbA1c

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy badania Hermansen 2007 i badania NCT01076075, jednak interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że badanie NCT01076075 nie zostało opublikowane w formie pełnego tekstu.

W obu włączonych do metaanalizy badaniach obniżenie poziomu HbA1c było IS większe w grupie sitagliptyny + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika. Wynik metaanalizy również wskazywał IS lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 33. Zmiana HbA1c - sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	SITA + MET + SU			PLA + MET + SU			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (%)	SD	N	Średnia (%)	SD		
Hermansen 2007	115	-0,59	0,82	105	0,30	0,78	-0,89 (-1,10; -0,68)	<0,00001
NCT01076075	203	-0,84	0,95	202	-0,16	0,94	-0,68 (-0,86; -0,50)	<0,00001
Metaanaliza							-0,78 (-0,98; -0,57)	<0,00001

Dodatkowo w badaniu Makdissi 2012 przedstawiono wartość HbA1c w momencie rozpoczęcia badania oraz po 12 tyg. W grupie leczonych sitagliptyną HbA1c wynosiło odpowiednio 7,6% i 6,9% (zmiana w stosunku do wartości początkowej -0,7%), a w grupie placebo 7,9% i 8,0% (zmiana w stosunku do wartości początkowej 0,1%). Brak wartości SD dla średniej zmiany HbA1c uniemożliwił włączenie badania Makdissi 2012 do metaanalizy.

Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

W badaniu Hermansen 2007 IS więcej pacjentów z grupy sitagliptyny + metformina + pochodna sulfonilomocznika uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% w porównaniu z grupą placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 34. Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% - sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Hermansen 2007	115	26 (22,6)	105	1 (1,0)	23,74 (3,28; 171,89)	0,002	4,62 (3,4; 7,3)

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy badania Hermansen 2007 i badania NCT01076075.

W obu włączonych do metaanalizy badaniach obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo IS większe w grupie sitagliptyny + metformina + pochodna sulfonilomocznika w porównaniu do grupy placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika. Wynik metaanalizy również wskazywał na IS lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 35. Zmiana poziomu glukozy na czczo - sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	SITA + MET + SU			PLA + MET + SU			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
Hermansen 2007	115	-0,43	2,29	105	0,71	2,27	-1,14 (-1,74; -0,54)	0,0002
NCT01076075	204	-0,73	2,20	203	0,29	2,24	-1,02 (-1,45; -0,59)	<0,00001
Metaanaliza							-1,06 (-1,41; -0,71)	<0,00001

Dodatkowo w badaniu Makdissi 2012 przedstawiono wartość poziomu glukozy w osoczu mierzonego na czczo w momencie rozpoczęcia badania oraz po 12 tyg. W grupie leczonych sitagliptyną poziom glukozy na czczo wynosił odpowiednio 135 mg/dl i 127 mg/dl (zmiana w stosunku do wartości początkowej -8 mg/dl), a w grupie placebo 148 mg/dl i 150 mg/dl (zmiana w stosunku do wartości początkowej 2 mg/dl). Brak wartości SD dla średniej zmiany poziomu glukozy na czczo uniemożliwił włączenie badania Makdissi 2012 do metaanalizy.

Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy badania Hermansen 2007 i badania NCT01076075. W obu włączonych do metaanalizy badaniach obniżenie poziomu glukozy w osoczu mierzonego 2 godziny po posiłku było IS większe w grupie sitagliptyny + metformina + pochodna sulfonylomocznika w porównaniu do grupy placebo + metformina + pochodna sulfonylomocznika. Wynik metaanalizy również wskazywał na IS lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 36. Zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku- sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonylomocznika

Badanie	SITA + MET + SU			PLA + MET + SU			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (mmol/l)	SD	N	Średnia (mmol/l)	SD		
Hermansen 2007	31	-1,17	2,94	37	0,87	2,95	-2,04 (-3,45; -0,63)	0,004
NCT01076075	184	-2,02	3,20	183	0,18	3,15	-2,20 (-2,85; -1,55)	<0,00001
Metaanaliza							-2,17 (-2,76; -1,58)	<0,00001

Masa ciała

W badaniu Hermansen 2007 wzrost masy ciała w grupie sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – patrz poniższa tabela.

Tabela 37. Masa ciała - sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonylomocznika

Badanie	SITA + MET + SU			PLA + MET + SU			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia (kg)	SD	N	Średnia (kg)	SD		
Hermansen 2007	116	0,4	2,75	113	-0,7	3,25	1,10 (0,32; 1,88)	0,006

W badaniu Makdissi 2012 przedstawiono masę ciała jako BMI w momencie rozpoczęcia badania oraz po 12 tyg. W grupie pacjentów leczonych sitagliptyną BMI wynosiło odpowiednio 35,0 kg/m² i 34,9 kg/m² (zmiana w stosunku do wartości początkowej -0,1 kg/m²), a w grupie placebo 35,4 kg/m² i 35,4 kg/m² (brak zmiany w stosunku do wartości początkowej).

Porównanie pośrednie

Terapia trójlekowa

- **Sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonylomocznika**

Do porównania pośredniego włączono następujące badania – dla sitagliptyny + pochodna sulfonylomocznika + metformina: Hermansen 2007; dla insuliny glargine + pochodna sulfonylomocznika + metformina: Russel-Jones 2009.

Zmiana HbA1c

Terapia sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina nie wykazała IS różnicy w zakresie zmiany HbA1c w stosunku do insuliny + pochodna sulfonylomocznika + metformina. Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem wyniku metaanalizy uwzględniającej badanie Hermansen 2007 i NCT01076075 – różnica między grupą sitagliptyny a grupą insuliny nie była IS.

Tabela 38. Zmiana HbA1c – sitagliptyna + pochodna sulfonylomocznika + metformina vs insulina + pochodna sulfonylomocznika + metformina – porównanie pośrednie

Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
SITA + SU + MET vs PLA + SU + MET	INS + SU + MET vs PLA + SU + MET	SITA + SU + MET vs INS + SU + MET
-0,89 (-1,10; -0,68)	-0,85 (-1,14; -0,56)	-0,04 (-0,40; 0,32)
-0,78 (-0,98; -0,57)*	-0,85 (-1,14; -0,56)	-0,07 (-0,29; 0,43)

* wynik metaanalizy uwzględniającej badanie Hermansen 2007 i NCT01076075.

Odsetek pacjentów osiagających HbA1c < 7%

Różnica w odsetku pacjentów osiagających poziom HbA1c < 7% była IS na korzyść sitagliptyny – w grupie tego leku odnotowano większy odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c < 7%.

Tabela 39. Odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7% – sitagliptyna + pochodna sulfonylomocznika + metformina vs insulina + pochodna sulfonylomocznika + metformina – porównanie pośrednie

Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
SITA + SU + MET vs PLA + SU + MET	INS + SU + MET vs PLA + SU + MET	SITA + SU + MET vs INS + SU + MET
23,74 (3,28; 171,89)	2,89 (1,85; 4,52)	8,21 (1,08; 62,50)

Masa ciała

Nie odnotowano IS różnicy pod względem zmiany masy ciała pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonylomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonylomocznika + metformina.

Tabela 40. Masa ciała – sitagliptyna + pochodna sulfonylomocznika + metformina vs insulina + pochodna sulfonylomocznika + metformina – porównanie pośrednie

Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
SITA + SU + MET vs PLA + SU + MET	INS + SU + MET vs PLA + SU + MET	SITA + SU + MET vs INS + SU + MET
1,10 (0,32; 1,88)	2,02 (0,95; 3,09)	-0,92 (-2,24; 0,40)

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa**Porównania bezpośrednie**

Terapia dwulekowa

- **Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina**

Zgony ogółem

Częstość występowania zgonów u pacjentów stosujących terapię dwulekową oceniano w dwóch badaniach: Raz 2008 oraz Yang 2012. W badaniu Raz 2008 odnotowano 1 zgon, natomiast w drugim badaniu nie raportowano zgonów w obu grupach w trakcie trwania badania.

Tabela 41. Zgony ogółem – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Raz 2008	96	0	94	1 (1,1)	0,33 (0,01; 7,91)	0,49
Yang 2012	197	0	198	1	-	-

Zdarzenia niepożądane ogółem

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami zarówno w pojedynczych jak i skumulowanych wynikach badań. W grupie pacjentów otrzymujących sitagliptynę + metformina występowanie DN ogółem wyniosło od 28,4% do 56% natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio od 30,3% do 54%. Metaanaliza wyników wykazała porównywalną częstość występowania DN pomiędzy grupami (95% CI: 0,91; 1,12).

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Charbonnel 2006	464	262 (56,5)	237	128 (54,0)	1,05 (0,91; 1,21)	0,54
Raz 2008	96	55 (57,3)	94	56 (59,6)	0,96 (0,76; 1,22)	0,75
Rosenstock 2012	65	23 (35,4)	65	26 (40,0)	0,88 (0,57; 1,38)	0,58
Rosenstock 2013	71	25 (35,2)	71	26 (36,6)	0,96 (0,62; 1,49)	0,86
Scott 2008	94	37 (39,4)	91	27 (29,7)	1,33 (0,89; 1,99)	0,17
Yang 2012	197	56 (28,4)	198	60 (30,3)	0,94 (0,69; 1,27)	0,68
Metaanaliza					1,02 (0,92; 1,13)	0,73
NCT01338870	50	11 (22,0)	50	14 (28,0)	0,79 (0,40; 1,56)	0,49
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870					1,01 (0,91; 1,12)	0,85

Wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem - nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego. Metaanaliza wyników również nie wykazała różnic pomiędzy grupami (95% CI: 0,75; 1,53).

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Charbonnel 2006	464	45 (9,7)	237	25 (10,5)	0,92 (0,58; 1,46)	0,72
Raz 2008	96	5 (5,2)	94	4 (4,3)	1,22 (0,34; 4,42)	0,76
Scott 2008	94	10 (10,6)	91	8 (8,8)	1,21 (0,50; 2,93)	0,67
Yang 2012	197	12 (6,1)	198	8 (4,0)	1,51 (0,63; 3,61)	0,36
Metaanaliza					1,08 (0,75; 1,53)	0,69

Poważne działania niepożądane

Wyniki dotyczące występowania poważnych działań niepożądanych kształtowały się podobnie w obu grupach - odpowiednio od 2,8% do 5,3% u pacjentów stosujących sitagliptynę + metformina oraz od 1,5% do 5,5% u pacjentów w grupie kontrolnej. Metaanaliza wyników nie wykazała różnic pomiędzy analizowanymi grupami (95% CI: 0,47; 1,44).

Tabela 44. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Charbonnel 2006	464	13 (2,8)	237	7 (3,0)	0,95 (0,38; 2,35)	0,91
Raz 2008	96	0 (0,0)	94	5 (5,3)	0,09 (0,00; 1,59)	0,10
Rosenstock 2012	65	0 (0,0)	65	1 (1,5)	0,33 (0,01; 8,03)	0,50
Rosenstock 2013	71	0 (0,0)	71	2 (2,8)	0,20 (0,01; 4,09)	0,30
Scott 2008	94	5 (5,3)	91	5 (5,5)	0,97 (0,29; 3,23)	0,96
Yang 2012	197	7 (3,6)	198	5 (2,5)	1,41 (0,45; 4,36)	0,55
Metaanaliza					0,82 (0,47; 1,44)	0,49
NCT01338870	50	0 (0,0)	50	0 (0,0)	-	-

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Nie odnotowano IS różnic w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. W dwóch badaniach odnotowano 2 przypadki występowania analizowanego DN.

Tabela 45. Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Charbonnel 2006	464	0 (0,0)	237	0 (0,0)	-	-
Raz 2008	96	0 (0,0)	94	0 (0,0)	-	-
Scott 2008	94	0 (0,0)	91	1 (1,1)	0,32 (0,01; 7,82)	0,49
Yang 2012	197	0 (0,0)	198	1 (0,5)	0,34 (0,01; 8,17)	0,50
Metaanaliza					0,33 (0,03; 3,14)	0,33

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Nie odnotowano IS różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem pomiędzy analizowanymi grupami. Metaanaliza badań wykazała porównywalną częstość występowania przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w obu grupach w dwóch analizowanych punktach końcowych (odpowiednio dla przerywania leczenia z powodu DN: 95%CI: 0,49; 1,4; oraz przerywania leczenia z powodu DN związanych z leczeniem: 95% CI: 0,73; 16,64).

Tabela 46. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						
Charbonnel 2006	464	11 (2,4)	237	7 (3,0)	0,80 (0,32; 2,04)	0,64
Lavalle-Gonzalez 2013	366	8 (2,2)	183	7 (3,8)	0,57 (0,21; 1,55)	0,27
Raz 2008	96	0 (0,0)	94	2 (2,1)	0,20 (0,01; 4,03)	0,29

Rosenstock 2012	65	0 (0,0)	65	2 (3,1)	0,20 (0,01; 4,09)	0,30
Rosenstock 2013	71	0 (0,0)	71	0 (0,0)	-	-
Scott 2008	94	2 (2,1)	91	1 (1,1)	1,94 (0,18; 20,98)	0,59
Yang 2012	197	8 (4,1)	198	4 (2,0)	2,01 (0,62; 6,57)	0,25
Metaanaliza					0,83 (0,49; 1,41)	0,49
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem						
Charbonnel 2006	464	4 (0,9)	237	0 (0,0)	4,61 (0,25; 85,20)	0,30
Scott 2008	94	1 (1,1)	91	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,41)	0,51
Yang 2012	197	3 (1,5)	198	1 (0,5)	3,02 (0,32; 28,74)	0,34
Metaanaliza					3,48 (0,73; 16,64)	0,12

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Metaanaliza 3 badań, wykazała że odsetek przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych jest IS większy w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina w porównaniu do grupy leczonych placebo + metformina ($p=0,04$; RR: 4,08; 95%CI: 1,07; 15,51). W zakresie częstości przerwania leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami - raportowano brak przypadków przerwania leczenia z powodu analizowanego punktu końcowego.

Tabela 47. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p/NNT
	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych						
Charbonnel 2006	464	6 (1,3)	237	1 (0,4)	3,06 (0,37; 25,31)	0,30
Scott 2008	94	1 (1,1)	91	0 (0,0)	2,91 (0,12; 70,41)	0,51
Yang 2012	197	6 (3,0)	198	1 (0,5)	6,03 (0,73; 49,63)	0,09
Metaanaliza					4,08 (1,07; 15,51)	0,04/ 85,4 (18,1; 3757,1)
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem						
Charbonnel 2006	464	0 (0,0)	237	0 (0,0)	-	-
Scott 2008	94	0 (0,0)	91	0 (0,0)	-	-
Yang 2012	197	0 (0,0)	198	0 (0,0)	-	-

Hipoglikemia

Nie zaobserwowano IS różnic w częstości występowania hipoglikemii w grupie chorych otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy pacjentów przyjmujących placebo + metformina. Wyniki w obu grupach kształtowały się podobnie - w grupie otrzymującej sitagliptynę + metformina hipoglikemię odnotowano wśród 0,5% do 4,6% pacjentów, w grupie kontrolnej wśród 1,5% do 2,2%.

Tabela 48. Hipoglikemia – sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Charbonnel 2006	464	6 (1,3)	237	5 (2,1)	0,61 (0,19; 1,99)	0,41
Derosa 2013	86	0 (0,0)	83	0 (0,0)	-	-
Raz 2008	96	1 (1,0)	94	0 (0,0)	2,94 (0,12; 71,23)	0,51
Rosenstock 2012	65	3 (4,6)	65	1 (1,5)	3,00 (0,32; 28,09)	0,34
Rosenstock 2013	71	2 (2,8)	71	0 (0,0)	5,00 (0,24; 102,33)	0,30
Scott 2008	94	1 (1,1)	91	2 (2,2)	0,48 (0,04; 5,25)	0,55
Yang 2012	197	1 (0,5)	198	3 (1,5)	0,34 (0,04; 3,19)	0,34
Metaanaliza					0,95 (0,45; 3,19)	0,90
NCT01338870	50	3 (6,0)	50	0 (0,0)	7,00 (0,37; 132,10)	0,19
Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870					1,17 (0,58; 2,34)	0,66

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Nie wykazano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego pomiędzy analizowanymi grupami. Metaanaliza 4 badań włączonych do przeglądu w zakresie tego punktu końcowego wskazuje na porównywalną częstość występowania hipoglikemii w obu badanych grupach.

Tabela 49. Liczba i odsetek osób u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Badanie	Interwencja	RR (95% CI)	p
---------	-------------	-------------	---

	SITA + MET		PLA + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Charbonnel 2006	464	55 (11,9)	237	25 (10,5)	1,12 (0,72; 1,76)	0,61
Raz 2008	96	10 (10,4)	94	7 (7,4)	1,40 (0,56; 3,52)	0,48
Scott 2008	94	8 (8,5)	91	8 (8,8)	0,97 (0,38; 2,47)	0,95
Yang 2012	197	8 (4,1)	198	5 (2,5)	1,61 (0,54; 4,83)	0,40
Metaanaliza					1,18 (0,83; 1,68)	0,35

- **Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina**

Zgony ogółem

Częstość występowania zgonów u pacjentów stosujących terapię dwulekową analizowano w zakresie dwóch porównań: sitagliptyna + metformina i glimepiryd + metformina / glipizyd + metformina. Nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi grupami (metaanaliza: 95%CI: 0,06; 2,88).

Tabela 50. Zgony ogółem – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,33 (0,01; 8,20)	0,50
Glipizyd						
Nauck 2007	588	1 (0,2)	582	2 (0,3)	0,49 (0,04; 5,44)	0,57
Metaanaliza					0,43 (0,06; 2,88)	0,38

Zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących terapię dwulekową analizowano w zakresie dwóch porównań: sitagliptyna + metformina i glimepiryd + metformina / glipizyd + metformina. Wykazano IS różnicę dla porównania z glimepirydem na korzyść sitagliptyny ($p=0,0044$; RR: 0,84; 95%CI: 0,75; 0,95). Metaanaliza 2 badań również wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem występowania zdarzeń niepożądanych ogółem ($p=0,05$; RR: 0,90; 95%CI: 0,81; 1,00) – wynik na granicy IS.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p/NNT
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 (0,75; 0,95)	0,0044/ 11,25 (6,7; 35,4)
Glipizyd						
Nauck 2007	588	419 (71,3)	584	444 (76,0)	0,94 (0,88; 1,00)	0,06
Metaanaliza					0,90 (0,81; 1,00)	0,05

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem u pacjentów stosujących terapię dwulekową analizowano w zakresie dwóch porównań: sitagliptyna + metformina i glimepiryd + metformina / glipizyd + metformina. Wykazano IS różnicę pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść sitagliptyny (metaanaliza: 95%CI: 0,37; 0,54). W przypadku porównania z glimepirydem, w grupie osób przyjmujących sitagliptynę u 9,1% odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, natomiast w grupie kontrolnej u 22,4% pacjentów ($p=0,0001$; RR:0,41; 95%CI: 0,30; 0,56). IS wykazano również w zakresie porównania z gliptyzydem; w grupie osób przyjmujących sitagliptynę odsetek u których wystąpił analizowany punkt końcowy wyniósł 14,5%, natomiast w grupie sulfonilomocznika 30,3% ($p=0,0001$; RR: 0,48; 95%CI: 0,38; 0,60).

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p/NNT
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	47 (9,1)	518	116 (22,4)	0,41 (0,30; 0,56)	<0,0001/ 7,53 (5,7; 11,2)
Glipizyd						

Nauck 2007	588	85 (14,5)	584	177 (30,3)	0,48 (0,38; 0,60)	<0,0001/ 6,31 (4,9; 9,0)
Metaanaliza					0,45 (0,37; 0,54)	<0,0001/ 6,8 (6,0; 8,2)

Poważne działania niepożądane

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych u pacjentów stosujących terapię dwulekową analizowano w zakresie dwóch porównań: sitagliptyna + metformina i glimepiryd + metformina / glipizyd + metformina. Wyniki dotyczące występowania poważnych działań niepożądanych kształtowały się podobnie w obu grupach - odpowiednio od 3,1% do 7,3% u pacjentów stosujących sitagliptynę + metformina oraz od 2,1% do 7,5% u pacjentów w grupie kontrolnej. Metaanaliza wyników nie wykazała różnic pomiędzy analizowanymi grupami (95% CI: 0,75; 1,52).

Tabela 53. Poważne działania niepożądane – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 (0,68; 3,12)	0,33
Glipizyd						
Nauck 2007	588	43 (7,3)	584	44 (7,5)	0,97 (0,65; 1,45)	0,88
Metaanaliza					1,07 (0,75; 1,52)	0,72

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów stosujących terapię dwulekową analizowano w zakresie dwóch porównań: sitagliptyna + metformina i glimepiryd + metformina / glipizyd + metformina. Nie odnotowano IS różnic z zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Tabela 54. Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	1 (0,2)	518	0 (0,2)	3,01 (0,12; 73,76)	0,50
Glipizyd						
Nauck 2007	588	0 (0,0)	584	2 (0,3)	0,20 (0,01; 4,13)	0,30
Metaanaliza					0,67 (0,11; 3,97)	0,65

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Częstość występowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów stosujących terapię dwulekową analizowano w zakresie dwóch porównań: sitagliptyna + metformina i glimepiryd + metformina / glipizyd + metformina. W grupie osób przyjmujących sitagliptynę odnotowano IS częstsze przerywanie leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu z grupą sulfonilomocznik + metformina odpowiednio 1,9% i 0,4% (p= 0,04; RR: 5,02; 95%CI: 1,11; 22,80). W zakresie pozostałych porównań nie odnotowano IS różnic pod względem częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 55. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p/NNT
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	5,02 (1,11; 22,80)	0,04/ 64,44 (35,0; 403,2)
Glipizyd						
Nauck 2007	588	16 (2,7)	584	21 (3,6)	0,76 (0,40; 1,44)	0,39
Metaanaliza					1,72 (0,27; 11,05)	0,57
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						

Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	2 (0,4)	518	2 (0,4)	1,00 (0,14; 7,10)	0,10
Glipizyd						
Nauck 2007	588	8 (1,4)	584	8 (1,4)	0,99 (0,38; 2,63)	0,10
Metaanaliza					1,00 (0,42; 2,38)	0,99

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem analizowano w zakresie dwóch porównań: sitagliptyna + metformina i glimepiryd + metformina / glipizyd + metformina. Metaanaliza badań, w dwóch przypadkach nie wykazała IS różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego – wyniku w obu grupach były porównywalne.

Tabela 56. Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p/NNT
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych						
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	5 (1,0)	518	0 (0,0)	11,04 (0,61; 199,19)	0,10
Glipizyd						
Nauck 2007	588	6 (1,0)	584	7 (1,2)	0,85 (0,29; 2,52)	0,77
Metaanaliza					2,20 (0,17; 28,09)	0,54
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem						
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	3,01 (0,12; 73,76)	0,50
Glipizyd						
Nauck 2007	588	0 (0,0)	584	0 (0,0)	nie można obliczyć	-

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii analizowano w przypadku dwóch porównań: sitagliptyna + metformina i glimepiryd + metformina / glipizyd + metformina. IS odnotowano dla wszystkich badanych grup w zakresie wszystkich porównań. W grupie osób przyjmujących sitagliptynę w porównaniu do osób przyjmujących glimepiryd odnotowano IS na korzyść sitagliptyny ($p = 0,0001$, RR: 0,32; 95%CI: 0,22; 0,45). Podobnie wyniki kształtowały się w grupie porównawczej glipizyd: hipoglikemia wystąpiła u 4,9% osób przyjmujących sitagliptynę oraz u 32% przyjmujących sulfonilomocznik. Metaanaliza wyników ze wszystkich dostępnych badań wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem analizowanego punktu końcowego ($p < 0,0001$, RR: 0,22; 95%CI: 0,11; 0,45).

Tabela 57. Hipoglikemia – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p/NNT
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Glimepiryd						
Arechavaleta 2011	516	36 (7,0)	518	114 (22,0)	0,32 (0,22; 0,45)	<0,0001/ 6,65 (5,2; 9,2)
Glipizyd						
Nauck 2007	588	29 (4,9)	584	187 (32,0)	0,15 (0,11; 0,22)	<0,0001/ 3,69 (3,2; 4,4)
Metaanaliza					0,22 (0,11; 0,45)	<0,0001/ 4,7 (4,1; 6,7)

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Częstość występowania hipoglikemii analizowano w przypadku jednego porównania: sitagliptyna + metformina i glipizyd + metformina. Nie wykazano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 58. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET		SU + MET			
	N	n(%)	N	n(%)		
Glipizyd						
Nauck 2007	588	70 (11,9)	584	69 (11,8)	1,01 (0,74; 1,38)	0,96

Terapia trójlekowa

- **Sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika**

Zgony ogółem

Częstość występowania zgonów była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika w stosunku do grupy placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 59. Zgony ogółem – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU			
	N	n(%)	N	n(%)		
Hermansen 2007	116	1 (0,9)	113	0 (0,0)	2,92 (0,12; 71,02)	0,51

Zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika w stosunku do grupy placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane ogółem – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU			
	N	n(%)	N	n(%)		
Hermansen 2007	116	73 (62,9)	113	60 (53,1)	1,19 (0,95; 1,48)	0,13

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały IS częściej w grupie leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika niż w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 61. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU				
	n(%)	N	n(%)	N			
Hermansen 2007	116	21 (18,1)	113	8 (7,1)	2,56 (1,18; 5,53)	0,02	9,07 (5,1; 38,9)

Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika oraz w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Tabela 62. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU			
	N	n(%)	N	n(%)		
Hermansen 2007	116	7 (6,0)	113	2 (1,8)	3,41 (0,72; 16,06)	0,12

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

W badaniu Hermansen 2007 nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika ani w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 63. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU			
	N	n(%)	N	n(%)		
Hermansen 2007	116	0 (0,0)	113	0 (0,0)	-	-

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika oraz w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 64. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU			
	N	n(%)	N	n(%)		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						
Hermansen 2007	116	2 (1,7)	113	2 (1,8)	0,97 (0,14; 6,80)	0,98
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						
Hermansen 2007	116	0 (0,0)	113	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,89)	0,49

Przerwanie leczenie z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika oraz w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika. Nie zaobserwowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika oraz w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 65. Przerwanie leczenie z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU			
	N	n(%)	N	n(%)		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						
Hermansen 2007	116	1 (0,9)	113	0 (0,0)	2,92 (0,12; 71,02)	0,51
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						
Hermansen 2007	116	0 (0,0)	113	0 (0,0)	-	-

Hipoglikemia

Hipoglikemia występowała IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika w porównaniu do grupy placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 66. Hipoglikemia – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU				
	n(%)	N	n(%)	N			
Hermansen 2007	116	19 (16,4)	113	1 (0,9)	18,51 (2,52; 135,96)	<0,0001	6,45 (4,5; 11,7)

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika oraz w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 67. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Badanie	Interwencja				RR (95% CI)	p
	SITA + MET + SU		PLA + MET + SU			
	N	n(%)	N	n(%)		
Hermansen 2007	116	5 (4,3)	113	8 (7,1)	0,61 (0,21; 1,81)	0,37

Porównanie pośrednie

Terapia trójlekowa

- Sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika oraz w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 68. Zdarzenia niepożądane – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
SITA + SU + MET vs PLA + SU + MET	INS + SU + MET vs PLA + SU + MET	SITA + SU + MET vs INS + SU + MET
1,19 (0,95; 1,48)	0,98 (0,80; 1,19)	1,21 (0,90; 1,64)

Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika oraz w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 69. Poważne zdarzenia niepożądane – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
SITA + SU + MET vs PLA + SU + MET	INS + SU + MET vs PLA + SU + MET	SITA + SU + MET vs INS + SU + MET
3,41 (0,72; 16,06)	0,98 (0,43; 2,23)	3,48 (0,60; 20,17)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie leczonych sitagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika oraz w grupie placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 70. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
SITA + SU + MET vs PLA + SU + MET	INS + SU + MET vs PLA + SU + MET	SITA + SU + MET vs INS + SU + MET
0,97 (0,14; 6,80)	2,46 (0,29; 20,79)	0,39 (0,02; 7,07)

Hipoglikemia

Odnotowano IS różnicę pod względem częstości występowania hipoglikemii na niekorzyść grupy sitagliptyny + metformina + pochodna sulfonilomocznika, w której wystąpiło IS więcej przypadków hipoglikemii.

Tabela 71. Hipoglikemia – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
SITA + SU + MET vs PLA + SU + MET	INS + SU + MET vs PLA + SU + MET	SITA + SU + MET vs INS + SU + MET
18,51 (2,52; 135,96)	1,73 (1,10; 2,74)	10,70 (1,38; 82,75)

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Nie odnotowano IS różnicy pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego pomiędzy grupą sitagliptyny + metformina + pochodna sulfonilomocznika i grupą insuliny + metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Tabela 72. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs insulina glargine + metformina + pochodna sulfonylomocznika

Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
SITA + SU + MET vs PLA + SU + MET	INS + SU + MET vs PLA + SU + MET	SITA + SU + MET vs INS + SU + MET
0,61 (0,21; 1,81)	0,49 (0,27; 0,91)	1,24 (0,36; 4,29)

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ristfor®

Do najczęściej występujących działań niepożądanych występujących w wyniku stosowania preparatu Ristfor należą: hipoglikemia, bóle głowy, nudności, wzdęcia, zaparcia, wymioty oraz obrzęk obwodowy. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo, obserwowano również zdarzenia z raportów spontanicznych, które odnotowano po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym: reakcje nadwrażliwości w tym odpowiedzi anafilaktyczne, śródmiąższowa choroba płuc, martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka, zapalenie naczyń skóry, złuszczone choroby skóry w tym zespół Stevensa-Johnsona, bóle stawów, mięśni oraz pleców, zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek.

Tabela 73. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Ristfor, raportowane w kluczowych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	Bardzo często: Sitagliptyna z sylfonylomocznikiem i metforminą Często: sitagliptyna w monoterapii, sitagliptyna + metformina, sitagliptyna + sulfonylomocznik, sitagliptyna + metformina + sulfonylomocznik, sitagliptyna z antagonistą receptora pioglitazonu, sitagliptyna z antagonistą receptora pioglitazonu + metformina, sitagliptyna + insulina + metformina
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często: sitagliptyna w monoterapii
	Senność	Niezbyt często: sitagliptyna + metformina
	Zawrót głowy	Niezbyt często: sitagliptyna w monoterapii
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często: sitagliptyna + metformina
	Suchość w ustach	Niezbyt często: sitagliptyna + insulina +/- metformina
	Nudności	Często: sitagliptyna + metformina
	Wzdęcia	Często: sitagliptyna + metformina
	Zaparcia	Często: sitagliptyna + sulfonylomocznik + metformina Niezbyt często: sitagliptyna + metformina
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często: sitagliptyna + metformina
	Wymioty	Często: sitagliptyna + metformina
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Często: sitagliptyna z antagonistą receptora pioglitazonu, sitagliptyna z antagonistą receptora pioglitazonu + metformina,
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	Niezbyt często: sitagliptyna + metformina

Dodatkowo, w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ristfor, przedstawiono informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Ristfor. W wyniku stosowania sitagliptyny w monoterapii najczęściej obserwowano: bóle głowy, hipoglikemię, zaparcia oraz zawroty głowy. Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane raportowane w wyniku stosowania metforminy.

Tabela 74. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem metforminy raportowane w kluczowych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Kwasica mleczanowa, Niedobór witaminy B12*	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Metaliczny smak	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, utrata apetytu	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie	Bardzo rzadko

	wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, rumień, świąd	Bardzo rzadko

Dodatkowe doniesienia dotyczące bezpieczeństwa sitagliptyny

EMA

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Ristfor (obserwowane u 1 do 10 pacjentów na 100) są nudności (mdłości).

Preparatu Ristfor nie należy stosować u osób, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na sitagliptynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników. Nie należy stosować u pacjentów z cukrzycową kwasimą ketonową lub śpiączką cukrzycową (niebezpieczne stany zdrowotne, które mogą wystąpić w cukrzycy), problemami z nerkami lub wątrobą, stanami, które mogą zaburzać czynność nerek lub z chorobą, która może powodować niedotlenienie tkanek, taką jak niewydolność serca lub układu oddechowego lub niedawno przebyty zawał serca. Preparatu nie należy także stosować u pacjentów, którzy spożywają nadmierne ilości alkoholu lub są alkoholikami, lub u kobiet w okresie karmienia piersią.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001235/WC500080004.pdf (data dostępu: 31.07.2014 r.)

URPL

Nie zidentyfikowano doniesień dotyczących stosowania sitagliptyny dla osób wykonujących zawody medyczne w bazie URPL.

FDA/MedWatch

Odnotowano osiemdziesiąt osiem przypadków ostrego zapalenia trzustki, w tym dwa przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki u pacjentów stosujących sitagliptynę, po wprowadzeniu leku do obrotu, od 16 października 2006 r. do 09 lutego 2009 r. Hospitalizację odnotowano w przypadku 58/88 (66%) pacjentów, z których 4 zostało przyjętych na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM). Dodatkowo, analiza wykazała, że 19 z 88 zgłoszonych przypadków (21%) zapalenia trzustki wystąpiło w ciągu 30 dni od rozpoczęcia stosowania sitagliptyny lub sitagliptyny/metforminy. Ponadto, 47 z 88 przypadków (53%) ustąpiło po przerwaniu podawania sitagliptyny. Należy przy tym zauważyć, że 45 przypadków (51%) było związanych z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia trzustki, takim jak cukrzyca, otyłość, wysoki poziom cholesterolu lub triglicerydów.

FDA zaleca, aby pracownicy służby zdrowia uważnie monitorowali pacjentów pod względem rozwoju zapalenia trzustki po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną lub zwiększeniu dawki sitagliptyny lub sitagliptyny/metforminy i zaprzestali stosowania sitagliptyny lub sitagliptyny/metforminy w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki podczas stosowania tych produktów. Należy szczególnie zwrócić uwagę na pojawienie się objawów zapalenia trzustki, takich jak nudności, wymioty, brak łaknienia i uporczywy, silny ból brzucha, czasem promieniujący do pleców.

Należy zauważyć, że sitagliptyny nie badano u pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki. Dlatego nie wiadomo, czy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas stosowania sitagliptyny lub sitagliptyny/metforminy. Sitagliptynę lub sitagliptynę/metforminę należy stosować ostrożnie i odpowiednio monitorować pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki.

Lareb

Od 1 sierpnia 2009 baza Lareb monitoruje bezpieczeństwo sitagliptyny za pośrednictwem systemu intensywnego nadzoru. W dniu 09 listopada 2010 roku 179 pacjentów zapisało się do badań sitagliptyny w bazie Lareb i 21 do badań sitagliptyny/metforminy. Spośród tych pacjentów 42 zgłosiło działania niepożądane, co oznacza, że 21% wszystkich pacjentów w grupie zgłosiło zdarzenia niepożądane.

W sumie odnotowano 94 podejrzewanych działań niepożądanych leku. Żadnego z tych działań niepożądanych nie uznano za poważne według kryteriów ustalonych przez komisję CIOMS.

Lareb otrzymała 11 sprawozdań dotyczących negatywnych skutków dla układu oddechowego związanych ze stosowaniem sitagliptyny. Odnotowane reakcje to duszność (6 razy), infekcje górnych dróg oddechowych (3 razy). Duszące uczucie, zapalenie płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i nadreaktywność oskrzeli były zgłaszane raz. Czasami objawy te występowały wraz z innymi działaniami niepożądanymi. Sprawozdania dotyczyły 5 kobiet i 6 mężczyzn. Wiek wahał się od 47 do 71 lat. W 9 przypadkach zaprzestano stosowania leku, wyzdrowienie odnotowano w przypadku 5 pacjentów.

W dniu 19 listopada 2010 roku holenderska baza Lareb otrzymała 44 sprawozdania dotyczące leków zawierających sitagliptynę. 40 z nich dotyczyło sitagliptyny, a cztery raporty dotyczyły leczenia skojarzonego sitagliptyna/metformina. Raporty te zawierały w sumie 92 podejrzewane działania niepożądane leku.

Spośród tych sprawozdań, dziewięć odnotowano jako poważne według kryteriów CIOMS. Obejmowały one reakcję prowadzącą do hospitalizacji (przedłużenie hospitalizacji), zdarzenia zagrażające życiu, reakcje prowadzące do śmierci, zdarzenia prowadzące do niepełnosprawności i inne medycznie istotne reakcje. Cztery z tych sprawozdań zostały otrzymane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH). Poważne raporty dotyczyły następujących działań niepożądanych: zapalenie płuc, zapalenie trzustki, infekcje dróg oddechowych, reakcje alergiczne, hipoglikemia, oponiak, zapalenia sutka i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. W jednym z raportów nie określono rodzaju zdarzenia niepożądanego, a jedynie, że pacjent zmarł.

W dniu 25 marca 2011, baza danych Lareb zawierała 6 raportów dotyczących duszności prawdopodobnie związanej ze stosowaniem sitagliptyny.

W dniu 14 kwietnia 2014 w bazie Lareb opublikowano przegląd systematyczny dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków inkrety nowych, w tym sitagliptyny. Wykazano, że częstość występowania zapalenia trzustki u pacjentów stosujących leki inkretynowe jest niski i że leki nie zwiększają ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki. Obecnie wyniki oraz dowody naukowe nie są ostateczne i uzasadnione jest aby przeprowadzić badania obserwacyjne w tym zakresie.

<http://www.lareb.nl/Literature/Incretin-treatment-and-risk-of-pancreatitis-in-pat> (data dostępu 22.07.2014 r.)

MHRA

W bazie **MHRA** (Regulating Medicines and Medical Devices) odnotowano, iż istnieją doniesienia o ostrym zapaleniu trzustki związanym z lekami z klasy inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Pacjenci stosujący inhibitory DPP-4 powinni być poinformowani o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki – długotrwałe, silne bóle brzucha (czasem promieniujące do tyłu) oraz aby zalecano im kontakt z lekarzem, jeśli mają takie objawy. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie inhibitorów DPP-4 i innych produktów leczniczych, które potencjalnie mogą powodować to działanie niepożądane. Większe ryzyko występowania ostrego zapalenia trzustki zidentyfikowano po stosowaniu wszystkich zarejestrowanych inhibitorów DPP-4. Większość DN wykryto na podstawie spontanicznych raportów po wprowadzeniu leków do obrotu.

W związku z tym, zapalenie trzustki jest obecnie zawarte w informacji o produkcie dla wszystkich inhibitorów DPP-4, jako możliwe działanie niepożądane. Częstość występowania zapalenia trzustki wydaje się być niska (w zakresie od 1/1 000 do 1/100 pacjentów otrzymujących lek), ale dokładna częstość nie jest znana. W większości przypadków zapalenie trzustki ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Możliwy mechanizm prowadzący do ostrego zapalenia trzustki nie jest jasny. Dane z badań na zwierzętach są niejednoznaczne lub nie sugerują zagrożenia w zakresie bezpieczeństwa. U pacjentów z cukrzycą występowanie zapalenia trzustki jest znacznie częstsze w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy.

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON185628> (data dostępu 07.07.2014 r.)

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

TERAPIA DWULEKOWA

Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

Skuteczność:

- zmiana HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c w grupie leczonych sitagliptyną + metformina było istotnie statystycznie (IS) większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870 [WMD= -0,64 (-0,77; -0,52), p<0,00001], jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania [WMD= -0,67 (95% CI: -0,79; -0,56), p<0,00001].

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

W grupie leczonych sitagliptyną + metformina odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA1c < 7% był IS wyższy w stosunku do grupy placebo + metformina [RR=2,23 (95% CI: 1,71; 2,91), p<0,0001]; [NNT=4,10 (95% CI: 3,6; 4,8)]. Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870 również wykazała IS różnicę na korzyść sitagliptyny [RR=2,15 (95% CI: 1,68; 2,76), p<0,00001]; [NNT=4,18 (95% CI: 3,6; 4,9)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo w grupie leczonych sitagliptyną + metformina było IS większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870 [WMD=-1,14 (95% CI: -1,30; -0,97), p<0,00001], jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania [WMD=-1,14 (95% CI: -1,31; -0,97), p<0,00001].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Metaanaliza wszystkich włączonych badań uzyskała poziom IS i była na korzyść grupy + metformina [WMD=-1,99 (95% CI: -2,60; -1,38), p<0,0001].

- masa ciała

W przypadku metaanalizy z włączeniem badania NCT01338870 [WMD= -0,05 (95% CI: -0,21; 0,11), p=0,54], jak również bez uwzględnienia tego badania [WMD=0,17 (95% CI: -0,16; 0,50), p=0,31], wynik był nieistotny statystycznie (NS).

- zmiana HOMA-β

Metaanaliza wszystkich badań osiągnęła poziom IS i była na korzyść grupy sitagliptyna + metformina [WMD=9,05 (95% CI: 2,99; 15,10), p=0,003].

- zmiana HOMA-IR

W wyniku metaanalizy nie uzyskano IS wyniku, badane grupy są porównywalne pod względem tego punktu końcowego [WMD=-0,26 (95% CI: -0,58; 0,06), p=0,11].

Bezpieczeństwo:

- zgony

Częstość występowania zgonów w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina była porównywalna z obserwowaną w grupie placebo + metformina [RR=0,33 (95% CI: 0,01; 7,91), p=0,49].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy placebo + metformina zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870 [RR=1,01 (95% CI: 0,91; 1,12), p=0,85], jak i bez tego badania [RR=1,02 (95% CI: 0,92; 1,13), p=0,73].

- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy placebo + metformina [RR=1,08 (95% CI: 0,75; 1,53), p=0,69].

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach [RR=0,82 (95% CI: 0,47; 1,44), p=0,49].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach [RR=0,33 (95% CI: 0,03; 3,14), p=0,33].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach [RR=0,83 (95% CI: 0,49; 1,41), p=0,49].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach [RR=3,48 (95% CI: 0,73; 16,64), p=0,12].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na IS częstsze przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie sitagliptyny + metformina niż w grupie placebo + metformina [RR=4,08 (95% CI: 1,07; 15,51), p=0,04]; [NNT=85,4 (95% CI: 18,1; 3757,1)].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie raportowano przypadków przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w żadnej z badanych grup.

- hipoglikemia

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania hipoglikemii w obu badanych grupach zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870 [RR=1,17 (95% CI: 0,58; 2,34), p=0,58], jak i bez [RR=0,95 (95% CI: 0,45; 3,19), p=0,90].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w obu badanych grupach [RR=1,18 (95% CI: 0,83; 1,68), p=0,35].

Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

Skuteczność:

- zmiana HbA1c

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami – WMD=0,04 (95% CI: -0,05; 0,12), p=0,36.

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

IS więcej pacjentów z grupy pochodnych sulfonilomocznika (glimepirydu) uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% [RR=0,88 (95% CI: 0,78; 0,99), p=0,03]; [NNT=13,77 (95% CI: 7,2; 139,4)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [WMD=0,09 (95% CI: -0,13; 0,31), p=0,42]

- masa ciała

Sitagliptyna powoduje IS większy spadek wagi w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (glibenklamidem) [WMD=-1,40 (95% CI: -2,74; -0,06), p=0,04].

- BMI

Sitagliptyna IS bardziej redukowała BMI pacjentów [WMD=-0,51 (95% CI: -1,10; 0,08), p=0,09].

- zmiana HOMA-β

Zmianę HOMA-β analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę +metformina z glipizydem + metformina. Obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego [WMD=-10,40 (95% CI: -21,15; 0,35), p=0,06].

- zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę +metformina z glipizydem +metformina. Nie odnotowano IS zmiany pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego [WMD=-0,30 (95% CI: -0,94; 0,34), p=0,36].

Bezpieczeństwo:

- zgony

Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy badanymi grupami [RR=0,43 (95% CI: 0,06; 2,88), p=0,38].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego (wynik na granicy IS) [RR=0,90 (95% CI: 0,81; 1,00), p=0,05].

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego [RR=0,45 (95% CI: 0,37; 0,54), p<0,0001], [NNT=6,8 (95% CI: 6,0; 8,2)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza nie wykazała IS różnic [RR=1,07 (95% CI: 0,75; 1,52), p=0,72].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza obu wyników nie była IS – RR=0,67 (95% CI: 0,11; 3,97), p=0,65.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [RR=1,72 (95% CI: 0,27; 11,05), p=0,57].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [RR=1,00 (95% CI: 0,42; 2,38), p=0,99].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego [RR=2,20 (95% CI: 0,17; 28,09), p=0,54].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku porównania sitagliptyny + metformina i glimepirydu + metformina była porównywalna [RR=3,01 (95% CI: 0,12; 73,76), p=0,50].

- hipoglikemia

Metaanaliza wyników ze wszystkich dostępnych badań wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego [RR=0,22 (95% CI: 0,11; 0,45), p<0,0001], [NNT=4,7 (95% CI: 4,1; 6,7)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego analizowano wyłącznie dla porównania sitagliptyny z glipizydem (+ metformina). Różnica pomiędzy grupami nie była IS [RR=1,01 (95% CI: 0,74; 1,38), p=0,96].

Terapia trójlekowa

Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina

Skuteczność:

- zmiana poziomu HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c było IS większe w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina w porównaniu do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-0,78 (95% CI: -0,98; -0,57), p<0,00001] i [WMD=-0,89 (95% CI: -1,10; -0,68), p<0,00001].

- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c < 7%

IS więcej pacjentów z grupy sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% w porównaniu z grupą placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=23,74 (95% CI: 3,28; 171,89), p=0,002], [NNT=4,62 (95% CI: 3,4; 7,3)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Odnotowano IS lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-1,06 (95% CI: -1,41; -0,71), p<0,00001] i [WMD=-1,14 (95% CI: -1,74; -0,54), p=0,0002].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Wynik wskazuje na znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-2,17 (95% CI: -2,76; -1,58), p<0,00001] i [WMD=-2,04 (95% CI: -3,45; -0,63), p=0,004].

- masa ciała

Wzrost masy ciała w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina był IS większy niż w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [WMD=1,10 (95% CI: 0,32; 1,88), p=0,006].

Bezpieczeństwo:

- zgony

Częstość występowania zgonów była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w stosunku do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w stosunku do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=1,19 (95% CI: 0,95; 1,48), p=0,13].

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina niż w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,56 (95% CI: 1,18; 5,53), p=0,02], [NNT=9,07 (95% CI: 5,1; 38,9)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=3,41 (95% CI: 0,72; 16,06), p=0,12].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina ani w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,97 (95% CI: 0,14; 6,80), p=0,98].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=0,32 (0,01; 7,89), p=0,49].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Przerywanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie zaobserwowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina ani w grupie placebo + pochodna sulfonylomocznika + metformina.

- hipoglikemia

Hipoglikemia występowała IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina w porównaniu do grupy placebo + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=18,51 (95% CI: 2,52; 135,96), p<0,0001]; [NNT=6,45 (95% CI: 4,5; 11,7)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=0,61 (95% CI: 0,21; 1,81), p=0,37].

Sitagliptyna + pochodna sulfonylomocznika + metformina vs insulina + pochodna sulfonylomocznika + metformina (porównanie pośrednie)

Skuteczność:

- zmiana HbA1c

Różnica między grupą sitagliptyny a grupą insuliny nie była IS zarówno przy uwzględnieniu badania NCT01076075 [WMD=-0,07 (95% CI: -0,29; 0,43)], jak i bez tego badania [WMD=-0,04 (95% CI: -0,40; 0,32)].

- odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%

Różnica w odsetku pacjentów osiągających poziom HbA1c < 7% była IS na korzyść sitagliptyny [RR=8,21 (95% CI: 1,08; 62,50)].

- masa ciała

Nie odnotowano IS różnicy pod względem zmiany masy ciała pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonylomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonylomocznika + metformina [WMD=-0,92 (95% CI: -2,24; 0,40)].

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonylomocznika + metformina i w grupie insuliny + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=1,21 (95% CI: 0,9; 1,64)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonylomocznika + metformina oraz w grupie insuliny + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=3,48 (95% CI: 0,6; 20,17)].

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie insuliny + pochodna sulfonylomocznika + metformina i w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=0,39 (95% CI: 0,02; 7,07)].

- hipoglikemia

Odnotowano IS różnicę pod względem częstości występowania hipoglikemii pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonylomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonylomocznika + metformina na niekorzyść grupy sitagliptyny [RR=10,7 (95% CI: 1,38; 82,75)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Nie odnotowano IS różnicy pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonylomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=1,24 (95% CI: 0,36; 4,29)].

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 75. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Davies 2011	UK /perspektywa NHS	liraglutyd 1.2 mg / 1.8 mg + metformina vs sitagliptyna + metformina	Model: IMS CORE Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano kontroli choroby za pomocą samej metforminy. Efekty kliniczne: RCT CUA	Efektywność kosztowa dla liraglutylu 1,2mg i 1,8 mg vs sitagliptyna wynosiła odpowiednio 9851£ i 10 465£ za QALY.
Lage 2009	USA / Perspektywy nie sprecyzowano	Eksenatyd vs sitagliptyna	Model: - Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2 dane kosztowe zbieranie retrospektywnie z baz i3 InVision Data Mart	Zastosowanie eksenatydu wiązało się z niższymi łącznymi 6-miesięcznymi bezpośrednimi kosztami leczenia w porównaniu z sitagliptyną (9340\$ vs 9995\$; p <0,0001),
Langer 2013	USA / Perspektywy nie sprecyzowano	liraglutyd + metformina vs sitagliptyna + metformina	Model: nie sprecyzowano Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano kontroli choroby za pomocą samej metforminy. Efekty kliniczne: RCT CEA	Koszty ogólne apteczne (włączając koszty igieł) były wyższe w przypadku pacjentów przyjmujących liraglutyd niż sitagliptynę. Koszt na pacjenta osiągnięcia HbA1c poniżej 7% była najniższy w grupie pacjentów otrzymujących liraglutyd 1,2 mg (7993\$), a najwyższy w grupie pacjentów otrzymujących sitagliptynę (11 570\$).
Schwarz 2008	Austria, Finlandia, Portugalia, Szkocja, Hiszpania i Szwecja/ Perspektywy nie sprecyzowano	sitagliptyna + metformina vs rozyglitazon + metformina	Model: JADE model typu DES wykorzystujący pochodzące z UKPDS równania ryzyka wystąpienia powikłań Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2 i podwyższonym poziomem HbA1c, u których nie uzyskano kontroli choroby za pomocą samej metforminy. Efekty kliniczne: badanie RCT CUA	Zdyskontowane inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej (ICER) związane z dodaniem sitagliptyny do metforminy, w porównaniu z dodaniem rozyglitazonu, w poszczególnych analizowanych krajach wahały się od dominującego leczenia sitagliptyną (oszczędności i poprawa wyników zdrowotnych) do leczenia kosztowo-efektywnego [4766€ za rok życia skorygowany o jakość (QALY)]. Leczenie sitagliptyną dodaną do metforminy było opłacalne w porównaniu z dodaniem pochodnych sulfonilomocznika, przy zdyskontowanych wartościach ICER wahających się od 5949€/QALY do 20 350€/QALY w poszczególnych krajach.
Sinha 2010	USA / Perspektywa płatnika	sitagliptyna w drugiej linii leczenia vs gliburyd w drugiej linii leczenia albo eksenatyd w drugiej linii leczenia	Model: markowa Populacja: Chorzy w wieku 25-64 lata z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2. Efekty kliniczne: badania kliniczne CUA	Eksenatyd i sitagliptyna powodowały przyrost QALY odpowiednio o 0,09 i 0,12 w stosunku do gliburydu jako terapii drugiego rzutu. W analizie podstawowej, eksenatyd był terapią zdominowaną (droższą i powodującą mniejszy przyrost QALY niż następna w kolejności najdroższa opcja), natomiast stosowanie sitagliptyny wiązało się wartością ICER 169 572\$ za QALY.
Waugh 2010	UK /perspektywa NHS	sitagliptyna + metformina vs eksenatyd + metformina + pochodne sulfonilomocznika a bo wildagliptyna + metformina	Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2.	Pod względem rocznych kosztów nabycia leków nie insulinowych dla typowego pacjenta o BMI około 30 kg/m ² gliptyny były najtańsze spośród nowych leków, przy kosztach między 386£ i 460£. Eksenatyd był droższy, a jego roczny koszt to około 830£.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
		albo rozyglitazon + metformina + pochodne sulfonylomocznika albo pioglitazon + metformina + pochodne sulfonylomocznika albo insulina glargina + metformina + pochodne sulfonylomocznika albo insulina NPH + metformina + pochodne sulfonylomocznika		Schematy zawierające insulinę znajdują się między gliptynami i eksenatydem pod względem bezpośrednich kosztów, ze schematem opartym na NPH o rocznym koszcie około 468£ na pacjenta, podczas gdy schematy z insuliną glargine i detemir były droższe, odpowiednio około 634£ i 716£. Porównania sitagliptyny i rozyglitazonu oraz wildagliptyny i pioglitazonu wykazały kliniczną równowagę pod względem QALY, jednak gliptyny były nieco tańsze. Eksenatydy, w porównaniu z insuliną glargine, okazały się terapią opłacalną.
Lee 2012	USA/ perspektywa płatnika	sitagliptyna + metformina vs liraglutyd 1,2 mg/d albo liraglutyd 1,8 mg/d	Model: IMS CORE Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2. CUA	Dla liraglutylu 1,8 mg vs sitagliptyna, ICER wynosił 37 234\$ za QALY, a dla liraglutylu 1,2 mg vs sitagliptyna, ICER wynosił 25 742\$ za QALY. We wszystkich analizach wrażliwości, w tym przy ustanowieniu zmiany stężenia HbA1c w wartości dolnych granic 95% przedziałów ufności, ICER pozostał poniżej 50 000\$/QALY, powszechnie akceptowanego progu w USA, z wyjątkiem najkrótszego horyzontu czasowego wynoszącego 10 lat
Raya 2013	Hiszpania/perspektywa płatnika	liraglutyd + metformina vs sitagliptyna + metformina	Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano kontroli choroby za pomocą samej metforminy. Efekty kliniczne: RCT CEA	Zastosowanie liraglutylu wiązało się z wydłużeniem oczekiwanej długości życia (wartość dyskontowana) o 14,05 lat vs 13,91 lat w przypadku sitagliptyny, natomiast QALY wynosiło odpowiednio 9,04 i 8,87. Przyjmowanie liraglutylu wiązało się ze wzrostem kosztów bezpośrednich o 2 297€, przynosząc zysk w postaci ICER 13 266€ za QALY vs sitagliptyna.
Guillermin 2012	USA/-	Eksenatydy vs sitagliptyna albo pioglitazon	Model: IMS CORE Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2. CCA	W ciągu 35 lat, a w porównaniu z sitagliptyną i pioglitazonem, eksenatydy wydłużyły przewidywaną długość życia odpowiednio o 0,28 vs 0,17 lat, a QALY odpowiednio o 0,28 i 0,24 lat. Eksenatydy wiązały się z niższymi kosztami powikłań w horyzoncie dożywnym: w porównaniu z sitagliptyną i pioglitazonem.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy użyteczności kosztowej (CUA) jest ekonomiczna ocena terapii dwulekowej z zastosowaniem preparatu zawierającego sitagliptynę (Ristfor) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z terapią dwulekową z zastosowaniem pochodnej sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie samej metforminy nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c.

Celem analizy minimalizacji kosztów (CMA) jest porównanie kosztów terapii trylekowej z zastosowaniem preparatu zawierającego sitagliptynę (Ristfor) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z kosztami terapii trylekowej z zastosowaniem insuliny bazalnej (insuliny glargine) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c.

Technika analityczna/porównywane interwencje

Analiza kosztów-użyteczności – w ramach analizy przeprowadzono porównanie terapii sitagliptyną (100 mg dziennie) w skojarzeniu z metforminą (2000 mg dziennie) vs terapia metforminą (2000 mg dziennie) w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (glipizyd 10 mg dziennie) w populacji T2DM, u których terapia metforminą nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

W analizie klinicznej dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania sitagliptyny + MET z SU + MET zaczerpnięto z trzech badań RCT (Arechavaleta 2011, Nauck 2007, Koren 2012). W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę sitagliptyny + MET między innymi w zmianie masy ciała i prawdopodobieństwie wystąpienia hipoglikemii.

Populacja w badaniach klinicznych

W badaniu Arechavaleta 2011 średnia wartość HbA1c wynosiła 7,5% w populacji leczonej sitagliptyną + MET, średnia wartość BMI wynosiła 29,7 kg/m², natomiast średnia masa ciała wynosiła 80,6 kg. Do badania włączano pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii (HbA1c \geq 6,5 i \leq 9,0%) oraz stabilną dawką metforminy (\geq 1500 mg/dzień).

W badaniu Nauck 2007 średnia wartość HbA1c wynosiła 7,7% dla populacji leczonej sitagliptyną + MET, średnia wartość BMI wynosiła 31,2 kg/m², natomiast średnia masa ciała wynosiła 89,5 kg. 65,6% pacjentów włączonych do badania było na monoterapii OAD. Brak poziomu HbA1c i BMI w kryteriach włączenia do badania.

W badaniu Koren 2012 średnia wartość HbA1c wynosiła 8,3% dla populacji leczonej sitagliptyną + MET, średnia wartość BMI wynosiła 31 kg/m². Brak poziomu HbA1c i BMI w kryteriach włączenia do badania. Do badania włączano pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii (HbA1c $>$ 7%) podczas terapii metforminą.

Analiza minimalizacji kosztów – w ramach analizy przeprowadzono porównanie terapii sitagliptyną (100 mg dziennie) w skojarzeniu z metforminą (2000 mg dziennie) i pochodną sulfonylomocznika (glimepiryd) vs insuliną glargine w skojarzeniu z metforminą (2000 mg dziennie) i pochodną sulfonylomocznika (glimepiryd) w populacji T2DM, u których terapia dwoma lekami przeciwcukrzycowymi była nieskuteczna.

Podmiot odpowiedzialny wybrał analizę minimalizacji kosztów w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej (wyniki porównania pośredniego wykonanego metodą Buchera na podstawie badania Hermansen 2007, NCT01076075 i Russel-Jones 2009), w której wykazano zbliżony profil skuteczności oraz bezpieczeństwa sitagliptyny (+MET+SU) w porównaniu z insuliną glargine (+MET+SU). W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnej statystycznie przewagi w zmianie HbA1c, masy ciała, zdarzeniach niepożądanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych, zdarzeniach niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeniach niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego między sitagliptyną a insuliną glargine, natomiast wykazano istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów osiągających HbA1c $<$ 7% oraz w prawdopodobieństwie wystąpienia hipoglikemii.

Populacja w badaniach klinicznych

W badaniu Hermansen 2007 średnia wartość HbA1c wynosiła 8,27% w populacji leczonej sitagliptyną + MET + glimepiryd, średnia wartość BMI wynosiła 31,3 kg/m², natomiast średnia masa ciała wynosiła 87,2 kg. 95,7% pacjentów włączonych do badania było na terapii skojarzonej OAD.

W badaniu Russel-Jones 2009 średnia wartość HbA1c wynosiła 8,2% w populacji leczonej insuliną glargine + MET + glimepiryd, średnia wartość BMI wynosiła 30,3 kg/m², natomiast średnia masa ciała wynosiła 85 kg. 95% pacjentów włączonych do badania było na terapii skojarzonej OAD. Do badania włączano pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii (HbA1c 7,0-10,0%) przy terapii skojarzonej oraz do wartości BMI \leq 45 kg/m².

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Analiza kosztów-użyteczności

W analizie przyjęto dożywotni horyzont (na potrzeby modelowania przyjęto, że maksymalna długość horyzontu w modelu wynosi 50 lat, jednak pacjent może osiągnąć maksymalnie 99 rok życia o ile wcześniej nie nastąpi zgon).

Analiza minimalizacji-kosztów

W analizie przyjęto 26-tygodniowy horyzont czasowy obserwacji, zgodny z horyzontem czasowym RCT (badanie Hermansen 2007 i badanie Russell-Jones 2009).

Dyskontowanie

Analiza kosztów-użyteczności

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

Analiza minimalizacji-kosztów

Brak dyskontowania.

Koszty

W analizie kosztów-użyteczności analizowano następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków – preparaty sitagliptyny (Ristaben, Ristfor), metformina, pochodna sulfonylomocznika, insulina (prosta i intensywna insulinoterapia);
- koszt podania insuliny – igły do piór insulinowych;
- monitorowanie glikemii – glukometr, paski do glukometru, lancety do nakłuwaczy;
- powikłaniami cukrzycy – niedokrwienna choroba serca, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, udar, amputacja, utrata wzroku, niewydolność nerek;
- zgon związany z cukrzycą, w wyniku powikłań cukrzycy bądź z każdej przyczyny;
- umiarkowany albo ciężki epizod cukrzycy.

W analizie minimalizacji-kosztów analizowano następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków – sitagliptyna, metformina i insulina glargine (dawkowanie na podstawie protokołu badania Russell-Jones 2009);
- koszt podania insuliny – igły do piór insulinowych;
- monitorowanie glikemii – glukometr, paski do glukometru, lancety do nakłuwaczy.

W analizie minimalizacji-kosztów nie uwzględniono kosztów pochodnych sulfonylomocznika, ponieważ założono, że będą one takie same zarówno w przypadku terapii trzylekowej z zastosowaniem produktu Ristfor, jak i w przypadku terapii trzylekowej z zastosowaniem insuliny glargine.

W analizie (CMA, CUA) założono, że we wnioskowanym wskazaniu, Ristfor będzie refundowana na poziomie 70% (30% odpłatności pacjenta) oraz zostanie włączona do nowej grupy limitowej dla leków DDP-4.

Model

Analiza kosztów-użyteczności

Opis modelu wykonano na podstawie opracowania Chen 2008 i Schwartz 2008 oraz dokumentacji dostarczonej przez producenta preparatów Ristaben[®] i Ristfor[®].

Model JADE (ang. The Ristaben Diabetes Economic model) został skonstruowany w programie Microsoft Visual Basic 6.3 (ang. Visual Basic for Applications VBA) w pakiecie Microsoft Office Excel 2003, w oparciu o model UKPDS (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study). W modelu JADE wykorzystano pochodzące z modelu UKPDS równania ryzyka oraz algorytmy wystąpienia siedmiu charakterystycznych powikłań w przebiegu cukrzycy typu 2 (tj.: niedokrwienna choroba serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, udar, amputacja, niewydolność nerek, utrata wzroku) oraz wystąpienia zgonu. Długość cyklu modelu wynosi 6 miesięcy.

Wejściowa charakterystyka pacjentów wykorzystana w modelu JADE pochodzi z badania The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM). Z kolei rozkład chorych z odpowiednimi wartościami HbA1c, przy których występuje konieczność rozpoczęcia insulinoterapii, pochodzi z polskiego badania Sieradzki 2008.

Model uwzględnia następujące czynniki:

- śmiertelność (w postaci competing risk), która została oszacowana na podstawie równań i algorytmów ryzyka UKPDS;
- prawdopodobieństwo zdarzenia będącego przedmiotem analizy może być modyfikowane pod wpływem innych zdarzeń wykluczających jego wystąpienie (prawdopodobieństwa przedstawione zostały w postaci competing risk);
- najczęstsze powikłania u chorych z cukrzycą typu 2, tj. choroba niedokrwienna serca, udar, choroba zastoinowa serca, zawał serca, niewydolność nerek, amputacja, utrata widzenia w jednym oku;
- wzajemna zależność między powikłaniami cukrzycy typu 2 z uwzględnieniem śmiertelności (na podstawie równań i algorytmów ryzyka UKPDS);
- pełny algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2, zawierający do 6 zmian terapii w trakcie życia pacjenta;

- koszty leczenia i jakość życia aż do zgonu, specyficzne do rodzaju terapii i narażenia na czynniki ryzyka.

Analiza minimalizacji-kosztów

Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel. Model analizy zakłada, że pacjent może w horyzoncie analizy otrzymywać terapię trzylekową z sitagliptyną (SITA + MET + SU) lub insulinę glargine w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. W modelu założono, że dawkowanie sitagliptyny, pochodnych sulfonylomocznika i metforminy jest stałe w czasie i odpowiada 1 DDD na dobę, podczas gdy dawkowanie insuliny glargine ulega zmianie w kolejnych cyklach leczenia zgodnie z protokołem badania Russell-Jones 2009 (tj.: o 4 j.m. raz w tygodniu i następnie o 2 j.m. w 12, 18 i 26 tygodniu leczenia). Wejściowa charakterystyka pacjentów (masa ciała) na podstawie protokołu badania Russell-Jones 2009.

W analizie (CMA, CUA) przyjęto współczynnik compliance/adherence na poziomie 100%.

Analiza wrażliwości

Analiza kosztów-użyteczności

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym, na zmianę następujących założeń:

- dyskontowanie – wg zaleceń AOTM:
 - 5% dla kosztów i efektów;
 - 5% dla kosztów i brak dyskontowania efektów;
 - brak dyskontowania kosztów i efektów;
- parametry kosztowe:
 - koszty leków;
 - koszty stanu cukrzyca bez powikłań $\pm 25\%$;
 - koszty powikłań cukrzycy $\pm 25\%$;
 - koszt hipoglikemii – brak kosztów dla lekkiej i umiarkowanej hipoglikemii;
- użyteczności stanu zdrowia:
 - zmiana redukcji wartości użyteczności związanych z powikłaniami cukrzycy w zakresie przedziału ufności z badania UKPDS
 - zmiana redukcji wartości użyteczności związanej z hipoglikemią w zakresie $\pm 25\%$;
 - zmiana redukcji wartości użyteczności związanej z wzrostem masy ciała w zakresie $\pm 25\%$;
- próg HbA1c do rozpoczęcia intensyfikacji leczenia z zastosowaniem insuliny:
 - HbA1c=6,5%: 4,3%;
 - HbA1c=7,25%: 12,05%;
 - HbA1c=8,25%: 83,65%.

Analiza minimalizacji-kosztów

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym, na zmianę schematu dawkowania insuliny (dawkowanie ustalono na podstawie zaleceń ADA i EASD).

- zwiększanie dawki insuliny glargine o 1 j.m. raz w tygodniu – scenariusz A;
- zwiększanie dawki insuliny glargine o 2 j.m. dwa razy w tygodniu – scenariusz B.

Tabela 76. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość				Źródło
Charakterystyka wejściowa pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię metforminą i z HbA1c od 7% do 11%.					
Wiek (lata)	Mężczyźni		Kobiety		Na podstawie badania The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Guisasaola FA 2008
	Palący	Niepalący	Palący	Niepalący	
	60,64	55,60	62,4	54,51	
Masa ciała (kg)	Mężczyźni		Kobiety		
	Palący	Niepalący	Palący	Niepalący	
	93,54	92,71	83,27	87,72	
HbA1c (%)	Mężczyźni		Kobiety		
	Palący	Niepalący	Palący	Niepalący	
	8,18	8,44	8,12	8,51	

Parametr	Wartość	Źródło
Poziom cholesterolu całkowitego i frakcji HDL, wartości skurczowego ciśnienia krwi, statusie palenia papierosów, wskaźniku masy ciała (BMI),	Przedstawione w CUA str 17/101 Tabela 3. Charakterystyka chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię metforminą i z HbA1c od 7% do 11%.	
Masa ciała (kg) – przyjęta na potrzeby analizy minimalizacji kosztów	85	Na podstawie badania Russell-Jones 2009
Użyteczność stanów zdrowia		
Użyteczność bazowa – cukrzyca bez powikłań	0,215	Clarke 2004
Spadki użyteczności Choroba niedokrwienna serca Zawał serca Niewydolność serca zastoinowa Udar Amputacja kończyny Utrata wzroku Niewydolność nerek	0,09 0,055 0,108 0,164 0,28 0,074 0,265	Clarke 2002
Spadki użyteczności: Hipoglikemia ciężka Hipoglikemia objawowa	0,047 0,0142	Currie 2006
Redukcja użyteczności w wyniku niedogodności związanych ze stosowaniem terapii Insulinoterapia złożona	0,02	Brak danych
Spadek użyteczności – związany ze wzrostem masy ciała o 1 kg Przedziały BMI: 23-28 28-35 35-44	Kobiety/Mężczyźni 0,003676461/ 0,000617284 0,002094241/ 0,001762115 0,00122449 / -0,002054795	Schwarz 2008
Koszty [PLN]		
<u>Analiza kosztów-użyteczności</u>		
Dobowy koszt substancji czynnej		
Metformina [koszt za DDD]	NFZ 0,3019; NFZ+pacjent 0,6501;	
Pochodna sulfonylomocznika [uśredniona wg DDD]	NFZ 0,2058; NFZ+pacjent 0,5002;	
Ristaben / Ristfor [koszt za opakowanie]	NFZ 159,72; pacjent 47,92;	
Insulina bazalna [1 j.m.]	NFZ 0,0633; NFZ+pacjent 0,0687;	
Insulina bazalna – prosta insulinoterapia [29 j.m.]	NFZ 1,8329; NFZ+pacjent 1,9650;	
Insulinoterapia złożona [45,6 j.m.]	NFZ 2,8867; NFZ+pacjent 3,1309;	
Analogi insuliny [1 j.m.]	NFZ 0,1149; NFZ+pacjent 0,1648;	
Analogi insuliny [29 j.m.]	NFZ 3,3439; NFZ+pacjent 4,7819;	
Roczny koszt monitorowania glikemii		
Lancety do nakłuwaczy	NFZ -; NFZ+pacjent 359,72;	
Paski do glukometru	NFZ 253,92; NFZ+pacjent 581,90;	
Roczny koszt podania insuliny		
Insulinoterapia prosta	NFZ -; NFZ+pacjent 228,86;	
Insulinoterapia złożona	NFZ -; NFZ+pacjent 915,42	
<u>Analiza minimalizacji kosztów</u>		
Insulina glargine [1 j.m.]	NFZ 0,1132; NFZ+pacjent 0,1618;	
Metformina [koszt za DDD]	NFZ 0,3041; NFZ+pacjent 0,6508;	
Paski do glukometru [koszt jednostkowy]	NFZ 0,24; NFZ+pacjent 0,55;	
Paski do glukometru	Sitagliptyna: NFZ 69,93; NFZ+pacjent 157,33; Insulina: NFZ 129,1; NFZ+pacjent 290,45;	
Lancety do nakłuwaczy [koszt jednostkowy]	NFZ -; NFZ+pacjent 0,34;	
Lancety do nakłuwaczy	Sitagliptyna: NFZ 0; NFZ+pacjent 95,95; Insulina: NFZ 0; NFZ+pacjent 177,14;	

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt powikłań		
Choroba niedokrwienna serca – 1 rok	NFZ 13 979,83; NFZ+pacjent 13 979,83	
Choroba niedokrwienna serca – kolejne lata	NFZ 3 996,89; NFZ+pacjent 3 996,89	
Zawał serca – 1 rok	NFZ 11 652,14; NFZ+pacjent 12 194,57;	
Zawał serca – kolejne lata	NFZ 3996,89; NFZ+pacjent 3996,89;	
Zawał serca – zakończony zgonem	NFZ 9941,55; NFZ+pacjent 9941,55;	
Niewydolność serca – 1 rok, kolejne lata	NFZ 7 739,49; NFZ+pacjent 7 739,49;	
Niewydolność serca – zakończona zgonem	NFZ 2475,18; NFZ+pacjent 2475,18;	
Udar – 1 rok	NFZ 30 408,92; NFZ + pacjent 30 408,92;	
Udar – kolejne lata	NFZ 9 425,23; NFZ + pacjent 9 425,23;	
Udar zakończony zgonem	NFZ 6343,91; NFZ + pacjent 6343,91;	
Amputacja – 1 rok	NFZ 7918,10; NFZ+pacjent 7 921,81;	
Amputacja – kolejne lata	NFZ 1951,95; NFZ+pacjent 1951,95;	
Amputacja – zakończona zgonem	NFZ 6 188,00; NFZ+pacjent 6 188,00;	
Niewydolność nerek – dializoterapia – 1 rok	NFZ 55 902,35; NFZ+pacjent 55 902,35;	
Niewydolność nerek – dializoterapia – kolejne lata	NFZ 54 034,35; NFZ+pacjent 54 034,35;	
Niewydolność nerek – dializoterapia – zakończona zgonem	NFZ 1872; NFZ+pacjent 1872;	
Utrata wzroku - 1 rok	NFZ 5426,43; NFZ+pacjent 5487,74;	
Utrata wzroku – kolejne lata	NFZ 721,07; NFZ+pacjent 782,38;	
Hipoglikemia umiarkowana	NFZ 832; NFZ+pacjent 832;	
Hipoglikemia ciężka	NFZ 4 264; NFZ+pacjent 4 264;	
Zgon z innych przyczyn niż cukrzyca i jej powikłania	NFZ 2392; NFZ+pacjent 2392;	
Zgon w przebiegu cukrzycy	NFZ 2288; NFZ+pacjent 2288;	

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Do ograniczeń analizy należy niepewność oszacowań dotyczących kosztów leczenia powikłań cukrzycy, a także samej cukrzycy, w tym szczególnie dla perspektywy wspólnej, dla której trudno wiarygodnie oszacować te koszty (koszty te szacowano w oparciu o dane z literatury, szacunki ekspertów oraz wyceny procedur NFZ)”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 77. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Podmiot odpowiedzialny zawęził populację zgodną z ChPL tzn.: populację pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu metforminy między innymi do chorych z II stopniem otyłości (BMI ≥ 35 kg/m ²), jednak nie przedstawił danych dotyczących skuteczności klinicznej sitagliptyny w zawężonej populacji pacjentów. Populacja z badań klinicznych (Arechavaleta 2011, Nauck 2007, Koren 2012): to dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią metformina z średnią wartością BMI 29,7-31.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak/ Nie	<p>Wskazane byłoby przeprowadzenie porównania z innymi lekami z grupy DPP-4, które stanowią komparator dla ocenianej technologii medycznej. Przeprowadzenie takiego porównania mogłoby dać pełniejszy obraz analizowanego problemu. Brak takiego porównania nie stanowi jednak ograniczenia analizy ze względu na fakt, że aktualnie leki te nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Dodatkowym argumentem jest istnienie badania RCT Scheen 2010 bezpośrednio porównującego inhibitory DPP-4: Saksagliptyna + MET vs Sitagliptyna + MET.</p> <p>W analizie minimalizacji kosztów, z uwagi na obecne wskazania refundacyjne insuliny glargine (tj.: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”) nieuzasadniom wydaje się przyjęcie tylko insuliny glargine jako komparatora.</p> <p>Zgodnie z wskazaniami refundacyjnymi w przypadku insulinoterapii w pierwszym rzucie stosuje się insulinę NPH, następnie po niepowodzeniu leczenia można przejść na analogi insulin.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że większość wytycznych klinicznych zaleca stosowanie analogów insulin na równi z insulinami NPH.</p>
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak/ Nie	<p>Przeprowadzono <u>analizę użyteczności kosztów</u> na podstawie RCT, w których wykazano <u>brak istotnej statystycznie</u> przewagi w głównych punktach końcowych (zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo), natomiast wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść sitagliptyny między innymi w zmianie masy ciała i prawdopodobieństwie wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Z drugiej strony przeprowadzono <u>analizę minimalizacji kosztów</u> na podstawie porównania pośredniego, w którym wykazano <u>brak istotnej statystycznie</u> przewagi w głównych punktach końcowych (zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo) natomiast wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść insuliny w prawdopodobieństwie zmniejszania ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Wybranie analizy minimalizacji kosztów, jako techniki analitycznej dla porównania sitagliptyny + MET + SU z insulina + SU + MET, prowadzi do <u>pominięcia istotnego statystycznie parametru, jakim są epizody hipoglikemii. Nie jest to podejście konserwatywne.</u></p> <p>Należy podkreślić, że największy wpływ na generowanie QALY w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie kosztów użyteczności, ma zmiana masy ciała, a w porównaniu pośrednim nie</p>

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		wykazano istotnej statystycznie różnicy w powyższym parametrze między insuliną a sitagliptyną, jednak przeprowadzenie dodatkowej analizy CUA, która oceniłaby wpływ hipoglikemii w ramach analizy wrażliwości zwiększyłoby wiarygodność obecnie prezentowanych wniosków z analizy minimalizacji kosztów.
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	<p>W przypadku cukrzycy typu 2 uzasadnione wydaje się przyjęcie dodatkowo perspektywy społecznej.</p> <p>Według publikacji Niewada 2012 koszty pośrednie związane z cukrzycą mogą stanowić do 45% całkowitych kosztów związanych z tym schorzeniem.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny nie analizował kosztów pośrednich, mimo że model JADE (The Ristaben Diabetes Economic model) posiada taką funkcjonalność. Dodatkowo nie przedstawiono argumentów za odstępniem od liczenia kosztów pośrednich.</p> <p><i>Niewada M, Lenarczyk E, Wrona W. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Ocena aspektów ekonomicznych związanych z finansowaniem innowacyjnej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 – bilans kosztów i korzyści. Warszawa, grudzień 2012.</i></p>
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Nie	<p>W analizie kosztów użyteczności wpływ na zmianę masy ciała dla terapii sitagliptyna + MET, przyjęto na podstawie innego badania niż te przedstawione w analizie klinicznej (w analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania Koren 2012).</p> <p>Jest to o tyle istotne, że wpływ na masę ciała obok epizodów hipoglikemii był jedynym efektem wykorzystanym w analizie ekonomicznej, który różnił się istotnie statystycznie.</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że dla porównania sitagliptyna + MET vs SU + MET w ocenianych badaniach RCT wyniki dla głównych punktów końcowych były nieistotne statystycznie (zmiana HbA1c, zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo).</p> <p>W modelu przedstawiono informację o wpływie schematu leczenia na zmianę TC / HDL, SBP jednak w analizie klinicznej, nie przedstawiono wpływu żadnej z ocenianych interwencji na powyższe parametry.</p>
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo	Tak	Brak

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
przeprowadzony?		
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	Tak	Brak

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Dodatkowo sprawdzono wpływ zmiany niektórych parametrów nie testowanych w analizie wrażliwości (horyzont analizy, użyteczność, wiek pacjentów, masa ciała pacjentów) na LYG, QALY oraz koszty generowane w modelu. Wyniki przedstawiono w tabeli 85. „Walidacja modelu” w rozdziale 4.5.4 „Obliczenia własne agencji”.

Uwagi analityków AOTM:

Nie przeprowadzono / nie przedstawiono wyników walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej. Przedstawienie powyższych danych jest zalecane przez wytyczne AOTM (Rozdział Modelowanie – „Zasady dobrej praktyki modelowania i wytyczne krytycznej oceny modeli”).

Skuteczność kliniczna

W analizie kosztów użyteczności wpływ na zmianę masy ciała dla terapii sitagliptyna + MET, przyjęto na podstawie innego badania niż te przedstawione w analizie klinicznej (w analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania Koren 2012). Najprawdopodobniej wykorzystano wartości z badania Nauck 2007, nie argumentując wyboru opcji bardziej korzystnej dla produktu Ristfor.

Wprowadzenie do modelu wartości na podstawie badania Koren 2012, z perspektywy NFZ nie zmieniło wnioskowania, natomiast z perspektywy wspólnej powodowało przekroczenie progu opłacalności (Tabela 85. „Walidacja modelu”).

Do modelu wprowadzono nieistotnie statystycznie wartości dla porównań: sitagliptyny + MET z SU + MET w przypadku następujących punktów końcowych (zmiana HbA1c).

Komparator

W analizie minimalizacji kosztów, z uwagi na obecne wskazania refundacyjne insuliny glargine (tj.: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”) nieuzasadnione wydaje się przyjęcie tylko insuliny glargine jako komparatora.

Ewentualnie można rozważyć przyjęcie uśrednionej ceny dla wszystkich insulin bazalnych jak w analizie kosztów użyteczności albo przeprowadzenie dodatkowego porównania z insulinami NPH.

Populacja

Nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności klinicznej sitagliptyny podawanej w spojrzeniu z MET w populacji pacjentów z BMI \geq 35 kg/m².

Analiza wrażliwości

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości / nie przedstawiono wyników probabilistycznej analizy wrażliwości, pomimo że model JADE posiada taką funkcjonalność. Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości pozwoliłoby oszacować nie tylko prawdopodobieństwo koszt-efektywności, ale również prawdopodobieństwo zdominowania ocenianej interwencji w przypadku mniejszych efektów zdrowotnych od komparatora. Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział „Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników”) zalecane jest przeprowadzenie przynajmniej prostej analizy wrażliwości jedno- i wielokierunkowej, natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości.

Nie testowano w ramach analizy wrażliwości: granicznego poziomu HbA1c, przy którym pacjent zmienia leczenie na diterapię oraz triterapię OAD, należy podkreślić, że ten parametr w większości modeli „cukrzycowych” ma zasadniczy wpływ na zmianę wyników.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 78. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla porównania terapii sitagliptyna + MET z SU + MET, w dożywnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Sitagliptyna + MET vs SU + MET	
	Sitagliptyna + MET	SU + MET
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	9,163	9,122
LYG	12,350	12,336
Perspektywa NFZ		
Koszty całkowite	39 201	36 611
Perspektywa NFZ + pacjent		
Koszty całkowite	45 003	41 263

Tabela 79. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania terapii sitagliptyna + MET z SU + MET, w dożywnym horyzoncie czasowym

Parametr	vs SU + MET
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,041
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów [PLN]	2 590
ICUR [PLN/QALYG]	63 347
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent	
Różnica kosztów [PLN]	3 740
ICUR [PLN/QALYG]	91 485

Analiza minimalizacji-kosztów

Tabela 80. Zestawienie kosztów dla porównania terapii sitagliptyna + SU + MET z Insuliną + SU + MET, w 26 tygodniowym horyzoncie czasowym

	Sitagliptyna + SU* + MET vs Insulina glargine + SU* + MET	
	Sitagliptyna + MET	Insulina glargine + MET
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	-	-
Perspektywa NFZ		
Koszty całkowite	796,65	887,10
w tym: koszt leku	726,72	758,00
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania glikemii	69,93	129,10
Perspektywa NFZ + pacjent		
Koszty całkowite	1 291,45	1 704,11
w tym: koszt leku	1 038,17	1 122,40
koszt podania leku	0	114,11
koszt monitorowania glikemii	253,28	467,60

*W analizie minimalizacji-kosztów nie uwzględniono kosztów pochodnych sulfonilomocznika.

Tabela 81. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania terapii sitagliptyna + SU + MET z insuliną glargine + SU + MET, w 26 tygodniowym horyzoncie czasowym

Parametr	vs Insulina glargine + MET
Różnica wyników zdrowotnych	-
Perspektywa NFZ [PLN]	
Różnica kosztów całkowitych	-90,45
w tym: koszt leku	-31,28
koszt podania leku	0
koszt monitorowania glikemii	-59,17
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]	
Różnica kosztów całkowitych	-412,65
w tym: koszt leku	-84,22
koszt podania leku	-114,11
koszt monitorowania glikemii	-214,32

W analizie minimalizacji-kosztów nie uwzględniono kosztów pochodnych sulfonilomocznika.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 82. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ristfor w populacji pacjentów z T2DM

Porównanie	Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych		Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych	
	NFZ	NFZ+pacjenci	NFZ	NFZ+pacjenci
Sitagliptyna + MET vs SU + MET	197,09	147,14	-	-
Sitagliptyna + SU + MET vs Insulina glargine + SU + MET	-	-	142,82	181,27

Cena zbytu netto produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna 50 mg/metformina 1000 mg, 56 tabl.; EAN: 5901549324532) zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla następujących porównań:

Sitagliptyna + MET vs SU + MET – argumentując to wykazaniem w badaniu Koren 2012, istotnej statystycznie różnicy w zmianie masy ciała między sitagliptyną a pochodną sulfonilomocznika

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii sitagliptyna + metformina z SU + MET i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ristfor jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla następujących porównań:

Sitagliptyna + SU + MET vs Insulina glargine + SU + MET – argumentując to wykazaniem w porównaniu pośrednim zbliżonego profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Cena progowa produktu leczniczego Ristfor liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 83. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania: sitagliptyna + metformina vs metformina + pochodna sulfonilomocznika – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności

Zmieniony parametr	Inkrementalny QALY	Inkrementalne koszty [PLN]	ICUR [zł/QALY]
	Perspektywa NFZ+pacjent		
Wynik analizy podstawowej	0,041	3 740	91 485
Koszt hipoglikemii - brak kosztów dla lekkiej i umiarkowanej	0,041	4 708	115 147
Redukcja wartości użyteczności związanej ze wzrostem masy ciała – (-25%)	0,037	4 407	119 739
Dyskontowanie (5%; 5%)	0,037	4 407	120 221

Żaden z testowanych (z perspektywy NFZ) w ramach analizy wrażliwości scenariuszy nie powodował zmiany wniosku z analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości dla testowanych scenariuszy modelu ekonomicznego wskazują na stabilność przyjętych założeń.

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ + pacjent) o braku kosztów dla umiarkowanej i łagodnej hipoglikemii, o redukcji wartości użyteczności związanej ze wzrostem masy ciała o 25%, zmianie stóp dyskontowych dla efektów i kosztów na poziomie 5%, prowadziło do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia sitagliptyna + metformina w porównaniu do terapii metformina + pochodna sulfonilomocznika z interwencji opłacalnej (ICUR < 3xPKB per capita tj 111 381 PLN/QALY), staje się terapią nie opłacalną (ICUR > 3xPKB per capita).

Analiza minimalizacji-kosztów

Tabela 84. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania: sitagliptyna + SU + metformina vs insulina glargine + SU + metformina – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności

Zmieniony parametr	Inkrementalny QALY	Inkrementalne koszty [PLN]	ICUR [zł/QALY]
	Perspektywa NFZ		
Wynik analizy podstawowej	-	-90,45	-
scenariusz A	-	179,83	-

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ) o alternatywnym schemacie zmiany dawkowania insuliny glargine (scenariusz A - zwiększanie dawki insuliny glargine o 1 j.m. raz w tygodniu, zamiast zwiększenia dawki insuliny glargine o 4 j.m. raz w tygodniu i następnie o 2 j.m. w 12, 18 i 26 tyg.) prowadziło do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia sitagliptyna + metformina + SU w porównaniu do terapii insulina glargine + metformina + SU z interwencji tańszej, staje się terapią droższą w 26 tygodniowym horyzoncie czasowym.

Natomiast testowanie założenia (z perspektywy NFZ + pacjent) o alternatywnym schemacie zmiany dawkowania insuliny glargine (scenariusz A) nie powodowało zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Tabela 85. Walidacja modelu dla CUA

Zmieniony parametr	Inkrementalny QALY	Inkrementalny LYG	Inkrementalne koszty [PLN]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ				
Analiza podstawowa [masa ciała przedstawiona w Tabeli 91. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy, horyzont 50 lat, do osiągnięcia max 99 lat]	0,041	0,014	2 590	63 347
Zmiana masy ciała na 85 kg [na	0,040	0,013	2 627	66 135

podstawie badania Russell-Jones 2009]				
Zmiana masy ciała na 80 kg [na podstawie badania Arechavaleta 2011]	0,033	0,011	2 618	79 325
Zmiana masy ciała na 95 kg [arbitralnie]	0,038	0,013	2 512	66 221
Horyzont analizy 20 lat	0,038	0,007	2 559	67 283
Horyzont analizy 10 lat	0,027	0,002	2 874	10 5937
Horyzont analizy 5 lat	0,019	0,002	2 865	149 484
Brak zmiany użyteczności przy spadku/wzroście masy ciała	0,025	0,014	2 590	105 471
Brak zmiany użyteczności przy wystąpieniu epizodów hipoglikemii	0,037	0,014	2 590	70 161
Wpływ sitagliptyny+MET/ SU+MET na masę ciała na podstawie badania Koren 2012	0,033	0,013	2 624	79 147
Perspektywa NFZ + pacjent				
Analiza podstawowa [masa ciała przedstawiona w Tabela 91. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy, horyzont 50 lat, do osiągnięcia max 99 lat]	0,041	0,014	3 740	91 485
Zmiana masy ciała na 85 kg [na podstawie badania Russell-Jones 2009]	0,040	0,013	3 777	95 088
Zmiana masy ciała na 80 kg [na podstawie badania Arechavaleta 2011]	0,033	0,011	3 767	114 159
Zmiana masy ciała na 95 kg [arbitralnie]	0,038	0,013	3 662	96 520
Horyzont analizy 20 lat	0,038	0,007	3 705	97 383
Horyzont analizy 10 lat	0,027	0,002	4 016	148 054
Horyzont analizy 5 lat	0,019	0,002	3 899	203 481
Brak zmiany użyteczności przy spadku/wzroście masy ciała	0,025	0,014	3 740	152 320
Brak zmiany użyteczności przy wystąpieniu epizodów hipoglikemii	0,037	0,014	3 740	101 326
Wpływ sitagliptyny+MET/ SU+MET na masę ciała na podstawie badania Koren 2012	0,033	0,013	3 774	113 842

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (na podstawie badań RCT) oraz analizę minimalizacji-kosztów (na podstawie wyników porównania pośredniego).

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii: sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs terapia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizyd) u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia metforminą nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość wyniku zastosowania sitagliptyny (Ristfor) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z:

metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizyd):

- z perspektywy NFZ wynosi: **63 347 PLN**;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: **91 485 PLN**;

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 26 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą a insuliną glargine podawaną w skojarzeniu z metforminą:

- z perspektywy NFZ wyniesie: - **90,45 PLN**;
- z perspektywy NFZ + pacjent wyniesie: - **412,65 PLN**;

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy kosztów użyteczności wskazują, że do zmian wniosków z analizy podstawowej dochodzi między innymi przy przyjęciu braku kosztów dla umiarkowanej i łagodnej hipoglikemii, oraz redukcji wartości użyteczności związanej ze wzrostem masy ciała o 25%, natomiast w przypadku analizy minimalizacji kosztów (scenariusz A z perspektywy NFZ) przyjęcie alternatywnego schematu dawkowania insuliny glargine prowadziło do zmian wniosków z analizy podstawowej.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia stosowania preparatu Ristfor (sitagliptyna/metformina) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w dwu- i trój-lekowej terapii doustnej.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci:

- w terapii skojarzonej z metforminą (**terapia dwulekowa**) - pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat); u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;
- w terapii skojarzonej z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (**terapia trójlekowa**) – pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c <7% (<8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat)).

Podmiot odpowiedzialny zawęził populację zgodną z ChPL tzn.: populację dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą. Ristfor wskazany jest również do stosowania w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem lub agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ). Ristfor jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny. Pełny zakres wskazań rejestracyjnych zawarty w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ristfor został opisany w podrozdziale Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej (str. 27/28).

Szacowanie docelowej liczebności populacji objętej leczeniem oraz struktury rynku wykonano wykorzystując dostępne dane IMS, NFZ oraz dane epidemiologiczne z piśmiennictwa, jak również dane dotyczące dynamiki rynku na Węgrzech (kraj o zbliżonej wartości PKB per capita oraz sile nabywczej) gdzie preparaty inhibitorów DPP-4 są refundowane w terapii dwu- i trójlekowej.

W tabeli poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej wraz z informacją dotyczącą głównych założeń i źródeł danych, na podstawie których wnioskodawca dokonał oszacowania.

Tabela 86. Kalkulacja liczebności wnioskowanej populacji docelowej w Polsce

Parametr (wartość, źródło)			Liczba chorych	
Chorzy z cukrzycą, w tym z niezdiagnozowaną cukrzycą (<i>International Diabetes Federation 2012</i>)			3,08 mln	
Chorzy z cukrzycą typu 2 (90%, <i>International Diabetes Federation 2012</i>)			1,8 mln	
Liczba pacjentów leczonych metforminą (dane z obwieszczenia MZ z 24 lutego 2014 r, dane sprzedażowe NFZ za IV kwartał 2013 r.)*			750 862	
Pacjenci leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) (badania: CODIP, SOLVE, ARETAEUS)	Monoterapia OAD (26,79%)		-	
	Skojarzona terapia OAD (27,68%)	Terapia dwulekowa (84,88%)	176 409 - 183 210	
		Terapia trójlekowa (15,12%)	31 419 - 40 547	
	Insulina i OAD (45,54%)		-	
Populacja docelowa (33,3% - 44,3% całkowitej populacji otrzymujących terapię skojarzoną OAD (badanie CODIP, SOLVE, ARETAEUS))	Terapia dwulekowa	Oszacowany odsetek chorych z BMI > 35 (27,4%, publikacja <i>Abramczyk 2013</i>)/ (20 - 21%, badanie <i>SOLVE</i>)	36 182 - 50 108	69 112 - 92 166
		Odnotowane epizody ciężkiego niedocukrzenia wymagającego interwencji szpitalnej u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 (1 511 epizodów w 2012 r., dane NFZ)		
	Terapia trójlekowa	31 419 - 40 547		

Oszacowana liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana (73,92% pacjentów z cukrzycą typu 2, badanie CODIP)	1,3 mln
* Przyjęto założenie, że przeciętni pacjenci otrzymują 2000 mg metforminy tj. zdefiniowana przez WHO DDD	

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Horyzont czasowy

Dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: obecnym i nowym. **Scenariusz obecny** zakłada brak objęcia refundacją produktu leczniczego Ristfor we wnioskowanym wskazaniu, natomiast **scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Ristfor we wskazaniu określonym we wniosku. Ponadto wnioskodawca przedstawił **2 dodatkowe warianty scenariusza nowego**, w których rozpatrywana jest sytuacja objęcia refundacją preparatu należącego do grupy inhibitorów DPP-4: Ristaben (sitagliptyna), a także Ristforu i Ristabenu łącznie, w proporcji odzwierciedlonej dynamiką rynkową, tj. 69,09% Ristfor i 30,91% Ristaben (oszacowania przyjęto na podstawie danych o sprzedaży obu leków na rynku węgierskim w latach 2012-2013).

W ramach niniejszej analizy założono, iż dwa wnioskowane do refundacji preparaty (Ristfor oraz Ristaben) przejmą cały rynek sprzedaży leków zaliczanych do grupy inhibitorów DPP-4. Przyjęte założenie związane jest z brakiem refundacji w chwili obecnej inhibitorów DPP-4 i jest założeniem pozwalającym decydentom na ocenę realnych całkowitych kosztów refundacji leków z tej grupy. Przyjęcie tego założenia oznacza, że wprowadzenie kolejnych leków z tej grupy nie spowoduje podwyższenia wydatków refundacyjnych, ponieważ z definicji leki te będą przejmowały rynek oszacowany w niniejszej analizie.

W każdym ze scenariuszy, zarówno obecnym jak i w nowych, uwzględniono terapię dwulekową i trójlekową. Podział liczby pacjentów pomiędzy oba schematy terapii przyjęto na podstawie oszacowań liczebności populacji docelowej przeprowadzonych w oparciu o badanie CODIP. Wynika z nich, iż 53,5% chorych stosuje terapię dwulekową, natomiast pozostała część (46,5%) terapię trójlekową.

Koszty

Analizowano bezpośrednio koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (Ristaben[®], Ristfor[®], metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina glargine),
- monitorowaniem leczenia.

Koszt podania leczenia występuje tylko w przypadku insulinoterapii i jest związany z koniecznością zakupu igieł do piór insulinowych. Koszt ten jest w całości ponoszony przez chorego, ponieważ igły nie są refundowane, stąd nie został uwzględniony w niniejszej analizie

Tabela 87. Koszt preparatu Ristaben[®] i Ristfor[®], zgodnie z ceną zbytu proponowaną przez producenta

Produkt leczniczy	Zawartość	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu refundacji	Odpłatność	Wysokość dopłaty pacjenta
Ristaben	25 mg sitagliptyny	■	■	■	■	159,72	30 %	47,92 zł
Ristfor	50 mg sitagliptyny, 850 mg chlorowodoru metforminy	■	■	■	■	159,72	30 %	47,92 zł

Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak

Ograniczenia według AOTM:

- Nie przedstawiono wyników analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta, w sytuacji odpłatności pacjenta na poziomie 30% dla wnioskowanego leku, jest to poważne ograniczenie analizy.

Zgodnie z wytycznymi AOTM – „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, w przypadku współpłacenia”.

- Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania liczby pacjentów wymagających zmiany dotychczasowego leczenia z powodu niewystarczającej kontroli glikemii (HbA1c >7%).
- W scenariuszu obecnym analizy wpływu na budżet, wnioskodawca uwzględnił koszt terapii trójlekowej, w której do schematu metformina + pochodna sulfonylomocznika dołączona została insulina. Jednakże wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2014 zalecają schemat trójlekowej terapii skojarzonej bez udziału insuliny tj. metformina + 2 leki doustne o różnych mechanizmach działania. Zastosowanie insuliny w schemacie trójlekowym (w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika), rekomendowane jest przez American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes 2012, a także National Institute for Health and Clinical Excellence 2010.
- Do analizowanych bezpośrednich kosztów medycznych związanych z insulinoterapią w schemacie trójlekowym, wnioskodawca uwzględnił kosztu zastosowania insuliny glargine. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia, insulina glargine refundowana jest we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Reasumując, insulinę glargine, zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi, należy stosować po niepowodzeniu/w przypadku przeciwwskazań leczenia insuliną długodziałającą (NPH), która nie została uwzględniona w analizie wpływu na budżet dostarczoną przez wnioskodawcę.

Zważywszy na znaczne różnice pomiędzy kosztem zastosowania insuliny glargine (limit finansowania na poziomie 242,64 zł) a insulin NPH (limit finansowania produktów leczniczych z tej grupy wynosi od 65,12 do 97,68 zł) **przedstawione przez wnioskodawcę oszczędności inkrementalne wynikające z refundacji preparatu Ristfor należy uznać za zawyżone.**

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 88. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Docelową populację oszacowano na podstawie danych dotyczących liczebności pacjentów z cukrzycą i BMI>35 oraz liczby pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu hipoglikemii.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia zawarte w analizie były aktualne na czas złożenia analizy, jednak występują różnice pomiędzy najnowszym wykazem leków refundowanych (obwieszczenie MZ z dn. 24.06.2014), a tym na podstawie którego została wykonana analiza (obwieszczenie MZ z dn. 24.02.2013). Zmiany te nie mają jednak istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Prognozowane udziały w rynku preparatu Ristfor zostały oszacowane danych IMS oraz na podstawie prognozowanych udziałów sprzedaży inhibitorów DPP-4 wśród leków stosowanych w leczeniu cukrzycy na rynku węgierskim, na którym nie występują ograniczenia refundacji inhibitorów DPP-4- dane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	Brak danych NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Odpłatność 30% - Lek stosowany dłużej niż 30 dni oraz miesięczny koszt stosowania dla pacjenta przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie uwzględniono kwoty zwrotu (o których mowa w art. 4 ust 1-10) w BIA. Kwoty zwrotu należałoby uwzględnić w analizie wpływu na budżet w związku z informacją o braku instrumentu podziału ryzyka (zgodnie z brzmieniem art. art. 4 ust 11).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Nieprecyzyjnie opisano proces szacowania liczebności populacji dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego i minimalnego. Dane IMS za okres od stycznia 2012 roku do września 2013 roku według podmiotu dotyczą liczby sprzedanych DDD leków z grupy A10 w Polsce, przemnażane są przez udział sprzedanych opakowań DPP-4 na rynku węgierskim, po czym otrzymujemy liczbę DDD DPP-4 w Polsce. Dane IMS, które według podmiotu dotyczą liczby sprzedanych DDD leków z grupy A10 w Polsce, wydają się dotyczyć sprzedaży opakowań w grupie A10.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 89. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	1,3 mln

Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	69 112 - 92 166		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	700/miesięcznie		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	700/miesięcznie		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Scenariusz	Horyzont analizy	
		2015	2016
	Najbardziej prawdopodobny	25 724	47 939
	Minimalny	19 290	35 948
	Maksymalny	46 083	92 166

Komentarz AOTM: Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, została oszacowana łącznie dla produktów leczniczych Ristaben i Ristfor. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił odrębnych oszacowań dla technologii wnioskowanej.

Tabela 90. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperckim

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
Prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii	„Szacunek własny: Wskazanie 1: 30 -40 tys chorych. Wskazanie 2: 150 - 180 tys chorych.”
Wskazanie 1 – „Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m2 lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych.”	
Wskazanie 2 – „Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).”	

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, przedstawiającego prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem ze środków publicznych zakupu leków (metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina glargine) oraz monitorowaniem leczenia cukrzycy typu 2.

Tabela 91. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [zł]

	Kategoria kosztów	Terapia dwulekowa		Terapia trójlekowa		terapia dwu- i trójlekowa	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Ristfor	0	0	0	0	0	0
	metformina	902 688	2 145 278	784 579	1 864 588	1 687 268	4 009 866
	pochodne sulfonilomocznika	476 012	1 131 263	413 730	983 247	889 742	2 114 510
	insulina glargine	0	0 zł	10 031 702	23 840 782	10 031 702	23 840 782
	monitorowanie glikemii	1 148 767	2 730 096	1 843 333	4 380 762	2 992 100	7 110 858
	koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
	suma	2 527 467	6 006 637	13 073 344	31 069 378	15 600 812	37 076 015
Scenariusz minimalny	Ristfor	0	0	0	0	0	0
	metformina	676 896	1 608 674	588 330	1 398 193	1 265 227	3 006 867
	pochodne sulfonilomocznika	356 946	848 297	310 242	737 305	667 188	1 585 602
	insulina glargine	0	0	7 522 445	17 877 422	7 522 445	17 877 422
	monitorowanie glikemii	861 423	2 047 209	1 382 255	3 284 990	2 243 678	5 332 199
	koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
	suma	1 895 265	4 504 181	9 803 273	23 297 910	11 698 538	27 802 091
Scenariusz z maks. kosztami	Ristfor	0	0	0	0	0	0
	metformina	1 451 417	4 130 957	1 261 512	3 590 458	2 712 929	7 721 414

Kategoria kosztów	Terapia dwulekowa		Terapia trójlekowa		terapia dwu- i trójlekowa	
pochodne sulfonilomocznika	765 371	2 178 365	665 229	1 893 345	1 430 601	4 071 710
insulina glargine	0	0	16 129 805	45 907 906	16 129 805	45 907 906
monitorowanie glikemii	1 847 083	5 257 083	2 963 864	8 435 613	4 810 947	13 692 696
koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
suma	4 063 872	11 566 405	21 020 410	59 827 322	25 084 282	71 393 726

W scenariuszu istniejącym, wariantie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wyniosą od 15,6 do 37 mln zł rocznie (łącznie w terapii dwu- i trójlekowej). W scenariuszu minimalnym powyższe koszty kształtują się na poziomie 11,7 - 27,8 mln zł, natomiast w scenariuszu maksymalnym: 25 - 71,4 mln zł.

Produkt leczniczy Ristfor nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, tym samym nie jest częścią składową kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją preparatu Ristfor (wariant I), preparatu Ristaben (wariant II) oraz łącznej refundacji preparatów Ristfor i Ristaben (wariant III).

Tabela 92. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [zł]

	Kategoria kosztów	Wariant I Refundacja Ristfor		Wariant II Refundacja Ristaben		Wariant III Refundacja Ristfor i Ristaben	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
		Terapia dwu- i trójlekowa					
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Ristfor/Ristaben	22 316 197	53 035 424	22 316 197	53 035 424	22 316 197	53 035 424
	metformina	0	0	1 687 268	4 009 866	521 534	1 239 450
	pochodne sulfonilomocznika	413 730	983 247	413 730	983 247	413 730	983 247
	insulina glargine	0	0	0	0	0	0
	monitorowanie glikemii	2 147 228	5 102 983	2 147 228	5 102 983	2 147 228	5 102 983
	koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
	suma	24 877 155	59 121 654	26 564 423	63 131 519	25 398 689	60 361 103
Scenariusz minimalny	Terapia dwu- i trójlekowa						
	Ristfor/Ristaben	16 734 186	39 769 529	16 734 186	39 769 529	16 734 186	39 769 529
	metformina	0	0	1 265 227	3 006 867	391 082	929 423
	pochodne sulfonilomocznika	310 242	737 305	310 242	737 305	310 242	737 305
	insulina glargine	0	0	0	0	0	0
	monitorowanie glikemii	1 610 136	3 826 560	1 610 136	3 826 560	1 610 136	3 826 560
	koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
suma	18 654 565	44 333 394	19 919 791	47 340 261	19 045 646	45 262 816	
Scenariusz maksymalny	Terapia dwu- i trójlekowa						
	Ristfor/Ristaben	35 881 837	102 125 228	35 881 837	102 125 228	35 881 837	102 125 228
	metformina	0	0	2 712 929	7 721 414	838 566	2 386 689
	pochodne sulfonilomocznika	665 229	1 893 345	665 229 zł	1 893 345	665 229	1 893 345
	insulina glargine	0	0	0	0	0	0
	monitorowanie glikemii	3 452 492	9 826 324	3 452 492	9 826 324	3 452 492	9 826 324

Kategoria kosztów	Wariant I Refundacja Ristfor		Wariant II Refundacja Ristaben		Wariant III Refundacja Ristfor i Ristaben	
koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
suma	39 999 558	113 844 897	42 712 488	121 566 311	40 838 125	116 231 586

W scenariuszu nowym, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Ristfor w rozważanej populacji docelowej, łącznie w terapii dwu- i trójlekowej, wynoszą:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 24,9 - 59,1 mln zł;
- w scenariuszu minimalnym: 18,6 - 44,3 mln zł.
- w scenariuszu maksymalnym: 40 - 113,8 mln zł

Wnioskodawca przedstawił ponadto, nieuwzględnione w powyższym zestawieniu, prognozowane wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją preparatu Ristfor, odrębnie dla terapii dwu i trójlekowej, które wynoszą odpowiednio: 13 - 31,1 i 11,8 - 28 mln zł w scenariuszu podstawowym, 9,8 - 23,3 i 8,8 - 21 mln zł w scenariuszu minimalnym oraz 21 - 59,9 i 18,9 - 53,9 mln zł w scenariuszu maksymalnym.

Dodatkowy wariant scenariusza nowego, w którym rozpatrywana jest sytuacja objęcia refundacją leku Ristfor i Ristaben, przedstawia założenie wnioskodawcy, iż wprowadzenie kolejnych leków z grupy inhibitorów DPP-4 nie spowoduje podwyższenia wydatków refundacyjnych, ponieważ leki te będą przejmowały rynek oszacowany w niniejszej analizie.

Niższe wydatki związane z refundacją preparatu Ristfor w porównaniu do preparatu Ristaben, spowodowane są wyłączeniem dodatkowego kosztu jakim jest zastosowanie metforminy w dwu- i trójlekowej terapii skojarzonej.

Tabela 93. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny) z perspektywy NFZ [zł]

Kategoria kosztów	Wariant I Refundacja Ristfor		Wariant II Refundacja Ristaben		Wariant III Refundacja Ristfor i Ristaben		
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	
	Terapia dwu- i trójlekowa						
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Ristfor/Ristaben	22 316 197	53 035 424	22 316 197	53 035 424	22 316 197	53 035 424
	metformina	-1 687 268	-4 009 866	0	0	-1 165 733	-2 770 416
	pochodne sulfonilomocznika	-476 012	-1 131 263	-476 012	-1 131 263	-476 012	-1 131 263
	insulina glargine	-10 031 702	-23 840 782	-10 031 702	-23 840 782	-10 031 702	-23 840 782
	monitorowanie glikemii	-844 872	-2 007 875	-844 872	-2 007 875	-844 872	-2 007 875
	koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
	suma	9 276 343	22 045 638	10 963 611	26 055 504	9 797 878	23 285 088

Tabela 94. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne z perspektywy NFZ [zł]

Kategoria kosztów	Wariant I Refundacja Ristfor		Wariant II Refundacja Ristaben		Wariant III Refundacja Ristfor i Ristaben		
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	
	Terapia dwu- i trójlekowa						
Scenariusz minimalny	Ristfor/Ristaben	16 734 186	39 769 529	16 734 186	39 769 529	16 734 186	39 769 529
	metformina	-1 265 227	-3 006 867	0	0	-874 145	-2 077 445
	pochodne sulfonilomocznika	-356 946	-848 297	-356 946	-848 297	-356 946	-848 297
	insulina glargine	-7 522 445	-17 877 422	-7 522 445	-17 877 422	-7 522 445	-17 877 422

	Kategoria kosztów	Wariant I Refundacja Ristfor		Wariant II Refundacja Ristaben		Wariant III Refundacja Ristfor i Ristaben	
	monitorowanie glikemii	-633 542	-1 505 640	-633 542	-1 505 640	-633 542	-1 505 640
	koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
	suma	6 956 026	16 531 303	8 221 253	19 538 170	7 347 108	17 460 725
Scenariusz maksymalny	Terapia dwu- i trójlekowa						
	Ristfor/Ristaben	35 881 837	102 125 228	35 881 837	102 125 228	35 881 837	102 125 228
	metformina	-2 712 929	-7 721 414	0	0	-1 874 363	-5 334 725
	pochodne sulfonilomocznika	-765 371	-2 178 365	-765 371	-2 178 365	-765 371	-2 178 365
	insulina glargine	-16 129 805	-45 907 906	-16 129 805	-45 907 906	-16 129 805	-45 907 906
	monitorowanie glikemii	-1 358 455	-3 866 372	-1 358 455	-3 866 372	-1 358 455	-3 866 372
	koszt podania insuliny	0	0	0	0	0	0
	suma	14 915 276	42 451 171	17 628 205	50 172 585	15 753 843	44 837 860

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Ristfor w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii dwu- i trójlekowej w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 9,3 mln zł w 2015 roku i 22 mln zł w 2016 roku.
- w scenariuszu minimalnym: 6,9 mln zł w 2015 roku i 16,5 mln zł w 2016 roku.
- w scenariuszu maksymalnym: 14,9 mln zł w 2015 roku i 42,4 mln zł w 2016 roku.

Wnioskodawca przedstawił ponadto, nie uwzględnione w powyższym zestawieniu, prognozowane wydatki i oszczędności inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Ristfor, odrębnie dla terapii dwu i trójlekowej.

W terapii dwulekowej, prognozowany, inkrementalny wzrost kosztów płatnika publicznego, wystąpi na poziomie: 10,6 - 25 mln zł w scenariuszu podstawowym, 7,9 - 18,8 mln zł w scenariuszu minimalnym oraz 17 - 48,3 mln zł w scenariuszu maksymalnym. Wzrost kosztów całkowitych terapii związany jest kosztem zastosowania wnioskowanej technologii.

W terapii trójlekowej przewidywane są oszczędności inkrementalne płatnika publicznego w wysokości: 1,3 - 3 mln zł w scenariuszu podstawowym 963 tys - 2,3 mln zł w scenariuszu minimalnym i 2 - 5,9 mln zł w scenariuszu maksymalnym. Prognozowane oszczędności inkrementalne związane są zastąpieniem przez wnioskowaną technologię, stosowanej w schemacie trójlekowym insuliny.

Zważywszy na znaczne różnice pomiędzy kosztem zastosowania insuliny glargine a insulin NPH, przedstawione przez wnioskodawcę oszczędności inkrementalne wynikające z refundacji preparatu Ristfor należy uznać za zawyżone.

Tabela 95. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant najbardziej prawdopodobny i maksymalny z perspektywy NFZ + pacjent [zł]

	Kategoria kosztów	Wariant I Refundacja Ristfor		Wariant II Refundacja Ristaben		Wariant III Refundacja Ristfor i Ristaben	
		Rok1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Terapia dwu- i trójlekowa – perspektywa NFZ + pacjent;						
	Ristfor/Ristaben	31 879 801	75 763 752	31 879 801	75 763 752	31 879 801	75 763 752
	metformina	-3 624 356	-8 613 441	0	0	-2 504 067	-5 951 026
	pochodne sulfonilomocznika	-357 769	-3 226 799	-1 357 769	-3 226 799	-1 357 769	-3 226 799
	insulina glargine	-14 338 599	-34 076 311	-14 338 599	-34 076 311	-14 338 599	-34 076 311
	monitorowanie glikemii	-060 353	-7 273 065	-3 060 353	-7 273 065	-3 060 353	-7 273 065

	Kategoria kosztów	Wariant I Refundacja Ristfor		Wariant II Refundacja Ristaben		Wariant III Refundacja Ristfor i Ristaben	
	koszt podania insuliny	-1 629 451	-3 872 462	-1 629 451	-3 872 462	-1 629 451	- 3 872 462
	suma	7 869 272	18 701 671	11 493 628	27 315 113	8 989 560	21 364 086
Scenariusz maksymalny	Terapia dwu- i trójlekowa – perspektywa NFZ + pacjent;						
	Ristfor/Ristaben	51 258 996	145 890 989	51 258 996	145 890 989	51 258 996	145 890 989
	metformina	-5 827 540	- 16 586 078	0	0	- 4 026 248	- 11 459 321
	pochodne sulfonilomocznika	-2 183 135	- 6 213 538	- 2 183 135	- 6 213 538	- 2 183 135	- 6 213 538
	insulina glargine	-23 054 791	-65 617 484	-23 054 791	- 65 617 484	-23 054 791	- 65 617 484
	monitorowanie glikemii	-4 920 691	-14 005 043	- 4 920 691	- 14 005 043	- 4 920 691	- 14 005 043
	koszt podania insuliny	- 2 619 967	- 7 456 829	- 2 619 967	- 7 456 829	- 2 619 967	- 7 456 829
	suma	12 652 870	36 012 015	18 480 411	52 598 093	14 454 163	41 138 771

Przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego i maksymalnego obliczonego z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Należy podkreślić, że w analizach załączonych do wniosku refundacyjnego nie zostały przedstawione obliczenia dla perspektywy NFZ + pacjent. Obliczenia znajdowały się jedynie w arkuszu kalkulacyjnym dla BIA.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Ristfor w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii dwu- i trójlekowej w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (perspektywa NFZ + pacjent, wariant I) : 7,9 mln zł w 2015 roku i 18,7 mln zł w 2016 roku
- w scenariuszu maksymalnym (perspektywa NFZ + pacjent, wariant I): 12,6 mln zł w 2015 roku i 36 mln zł w 2016 roku.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Tabela 96. Analiza wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant najbardziej prawdopodobny z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ + pacjent [zł]

	Kategoria kosztów	Wariant I Refundacja Ristfor		Wariant II Refundacja Ristfor i Ristaben	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
NFZ	Terapia dwu- i trójlekowa				
	Ristfor/Ristaben	22 316 196,68	53 035 423,61	22 316 196,68	53 035 423,61
	metformina	-1 687 267,66	-4 009 865,86	- 1 165 733,23	- 2 770 416,32
	pochodne sulfonilomocznika	- 476 011,80	- 1 131 262,99	- 476 011,80	- 1 131 262,99
	insulina	- 5 600 738,30	- 13 310 401,07	- 5 600 738,30	- 13 310 401,07
	monitorowanie glikemii	- 844 871,76	- 2 007 874,92	- 844 871,76	- 2 007 874,92
	koszt podania insuliny	0	0	0	0
	suma	13 707 307,17	32 576 018,77	14 228 841,60	33 815 468,31
NFZ + pacjent	Terapia dwu- i trójlekowa				
	Ristfor/Ristaben	31 879 801,94	75 763 752,41	31 879 801,94	75 763 752,41
	metformina	-3 624 356,01	-8 613 441,58	- 2 504 067,57	- 5 951 026,78

Kategoria kosztów	Wariant I		Wariant II	
	Refundacja Ristfor		Refundacja Ristfor i Ristaben	
pochodne sulfonilomocznika	- 1 357 769,83	- 3 226 799,76	- 1 357 769,83	- 3 226 799,76
insulina	- 6 088 144,32	- 14 468 742,94	- 6 088 144,32	- 14 468 742,94
monitorowanie glikemii	- 3 060 353,68	- 7 273 065,21	- 3 060 353,68	- 7 273 065,21
koszt podania insuliny	- 1 629 451,22	- 3 872 462,54	- 1 629 451,22	- 3 872 462,54
suma	16 199 484,22	38 498 787,23	17 240 015,31	40 971 655,17

Koszt insuliny bazalnej na podstawie CUA dla produktu leczniczego Ristfor [REDAKTOWANE] str. 24 tabela 7 „Koszt (PLN) jednej jednostki oraz koszt dobowy terapii insulinią bazalną – perspektywa NFZ i perspektywa wspólna”.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę, zmieniając jedynie cenę insuliny glargine na cenę insuliny bazalnej obliczonej przez podmiot odpowiedzialny w CUA.

Obliczenia zostały przeprowadzone z uwagi na przyjęcie w analizie wpływu na budżet mało prawdopodobnego założenia o przejmowaniu przez schemat trójlekowy (sitagliptyna + MET + SU) tylko i wyłącznie udziałów w sprzedaży insuliny glargine.

Przyjęcie powyższego założenia, zawiąza znacznie potencjalne oszczędności związane z refundacją preparatu Ristfor i tym samym zaniża całkowite koszty inkrementalne.

Należy podkreślić, że zgodnie ze **wskazaniami refundacyjnymi** w przypadku insulinoterapii w pierwszym rzucie stosuje się insulinę NPH, następnie po niepowodzeniu leczenia można przejść na analogi insuliny.

Analiza w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wykazała, że objęcie refundacją preparatu Ristfor w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii dwu- i trójlekowej w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości

- Z perspektywa NFZ: 13,7 mln zł w 2015 roku i 32,6 mln zł w 2016 roku (wariant I)
- Z perspektywa NFZ+pacjent: 16,2 mln zł w 2015 roku i 38,5 mln zł w 2016 roku (wariant I)

Powyższe wyniki odnoszą się do obliczeń przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny („Tabela 93. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny) [zł]”). Obserwujemy prawie dwukrotny spadek oszczędności wynikający z przejścia przez preparat Ristfor sprzedaży insuliny oraz wzrost całkowitych kosztów inkrementalnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia stosowania preparatu Ristfor (sitagliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w dwu- i trójlekowej terapii doustnej.

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci:

- w terapii skojarzonej z metforminą (**terapia dwulekowa**) - pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat); u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;
- w terapii skojarzonej z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (**terapia trójlekowa**) – pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c <7% (<8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat).

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Ristfor w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii dwu- i trójlekowej w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 9,3 mln zł w 2015 roku i 22 mln zł w 2016 roku.
- w scenariuszu minimalnym: 6,9 mln zł w 2015 roku i 16,5 mln zł w 2016 roku.

- w scenariuszu maksymalnym: 14,9 mln zł w 2015 roku i 42,4 mln zł w 2016 roku.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji stosowania preparatu Ristfor (sitagliptyna i metformina) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w dwu- i trójlekowej terapii doustnej w perspektywie 2 kolejnych lat.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na możliwości obniżenia limitu finansowania, które ma wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Z uwagi na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z grupy leków stosowanych w cukrzycy zdecydowano się na przedstawienie rozwiązań polegających na możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej.

Analizie poddano substancję *imatynib* która obecnie finansowana jest w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii. Wybór tego leku wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej. Założono, że wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, a nowy odpowiednik będzie tańszy o 25% od obecnie stosowanego preparatu.

Kluczowe założenia analizy:

- Zaproponowane rozwiązanie: obniżenie limitu finansowania, wynikającego z wprowadzenia na rynek odpowiedników obecnie stosowanych substancji.
- Objęcie refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów oryginalnych, zawierających substancje czynne: imatynib co obniży limit finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach poszczególnych grup limitowych.
- Horyzont czasowy: 2 lata, tj. zgodne z art. 11, ust. 3, pkt. 3 Ustawy o refundacji, pierwszą decyzję o objęciu leku refundacją wydaje się a okres dwóch lat (analogicznie do horyzontu analizy wpływu na budżet).
- Szacowane w ABW wydatki inkrementalne płatnika publicznego wynikające z refundacji preparatu Ristfor w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego w pierwszym roku wyniosą 9 276 343 zł w 2015 roku i 22 045 638 zł w 2016 roku.
- Zakładając że refundowana jest zarówno terapia dwulekowa oraz terapia trójlekowa inkrementalne wydatki płatnika publicznego wynikające z refundacji preparatów ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego (łącznie w terapii dwu- i trójlekowej) wyniosą odpowiednio w 9 797 878 zł w 2015 r. i 23 285 088 zł w roku 2016.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że podjęcie decyzji o refundacji produktu leczniczego Ristfor w ramach wnioskowanej kategorii dostępności (lek dostępny w aptece na receptę) spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego. Wydatki inkrementalne w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wzrosną z ok. 9 276 343 zł w 2015 roku, do 22 045 638 zł w 2016 r. Wyniki AWB uwzględniające zarówno refundację terapii dwulekowej jak i trójlekowej (stanowiące różnicę łącznych wydatków w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w perspektywie płatnika publicznego) prezentuje tabela poniżej.

Tabela 97. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego (AWB)

Rok realizacji programu:	2015			2016		
	Ristfor*	Ristaben**	Ristaben/Ristfor***	Ristfor*	Ristaben**	Ristaben/Ristfor***
Scenariusz najbardziej	9 276 343	10 963 611	9 797 878	22 045 638	26 055 504	23 285 088

prawdopodobny						
Scenariusz minimalny	6 956 026	8 221 253	7 347 108	16 531 303	19 538 170	17 460 725
Scenariusz maksymalny	14 915 276	17 628 205	15 753 843	42 451 171	50 172 585	44 837 860

*Założenie, że refundowany jest jedynie preparat Ristfor

**Założenie, że refundowany jest jedynie preparat Ristaben

***Założenie, że refundowane są oba preparaty (Ristaben i Ristfor) a podział rynku odpowiada sytuacji na rynku węgierskim (odpowiednio 30,9% i 69,1%)

Imatynib jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GITS) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48) oraz w ramach wykazu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Imatynib obecnie nie posiada refundowanych odpowiedników, dlatego wprowadzenie ich refundacji spowoduje obniżenie limitów finansowania dla grup, w których się znajdują.

Oszacowania wnioskodawcy dotyczące prognozowanych wydatków płatnika w stanie aktualnym oraz proponowanym przedstawiono w tabeli poniżej. W wyniku wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu imatynib oszacowana przez wnioskodawcę wielkość zaoszczędzonych środków będzie wynosić odpowiednio **53 276 963** zł zarówno w roku 2015 i 2016 r. W swoich obliczeniach wnioskodawca przyjął założenie 25% redukcji ceny odpowiedników.

Tabela 98. Bilans wydatków płatnika [mln zł]

Rok realizacji programu:	2015	2016
Refundacja obecnych preparatów	215 304 654 zł	215 304 655 zł
Refundacja odpowiedników	162 029 706 zł	162 029 707 zł
Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników	53 276 936 zł	53 276 964 zł

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, iż wdrożenie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej, polegających na objęciu refundacją leków generycznych imatynibu może pozwolić na uwolnienie środków publicznych w wysokości przewyższającej szacowane w analizie wpływu na budżet wydatki płatnika publicznego na refundację leku Ristaben oraz Ristfor.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania sitagliptyny w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych (Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2014, University of Michigan Health System (UMHS) 2014, American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) 2013, Canadian Diabetes Association (CDA) 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010 oraz National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2009 (2010) dotyczących stosowania sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu II. Spośród rekomendacji klinicznych wszystkie oprócz jednej miały ograniczenia. Najczęściej sitagliptyna rekomendowana jest w co najmniej II linii leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą oraz/lub pochodną sulfonilomocznika.

Tabela 99. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
RACGP 2014 (Australia)	Pozytywna z ograniczeniami	Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna , wildagliptyna, saksagliptyna) są rekomendowane w II linii leczenia w skojarzeniu z metforminą/ sulfonilomocznikiem oraz w III linii leczenia jeżeli następuje wzrost masy ciała.
UMHS 2014 (USA)	Pozytywna z ograniczeniami	Rekomendowane jest stosowanie inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna , saksagliptyna, linagliptyna) jako drugiego środka, w II linii leczenia jeżeli poziom HbA1c: - $\geq 7\%$ ale $<9\%$,

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		Rekomendowane jest stosowanie inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna , saksagliptyna, linagliptyna) jako trzeciego środka, w III linii leczenia jeżeli poziom HbA1c: - $\geq 7\%$ ale $<9\%$.
AACE 2013 (USA)	Pozytywna z ograniczeniami	Zaleca się stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej: Wiele nowych leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna oraz alogliptyna) , agoniści receptora GLP-1) przetestowano w skojarzeniu z metforminą i SFU lub TZD (wykazano skuteczność i bezpieczeństwo). Ogólnie rzecz biorąc, skuteczność trzeciego środka przeciwcukrzycowego, gdy dodaje się go do terapii skojarzonej jest zmniejszona w porównaniu ze skutecznością tego samego leku stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innym środkiem. W związku z tym pacjent z HbA1c $<8,0\%$, u którego nie jest skuteczne stosowanie 2 leków przeciwcukrzycowych ma wysokie prawdopodobieństwo uzyskania poprawy z użyciem trzeciego środka, natomiast podczas terapii dwoma lekami u pacjentów z HbA1c $> 9,0\%$ jest mniej prawdopodobne, aby osiągnąć cel terapeutyczny z trzecim lub czwartym lekiem przeciwcukrzycowym, więc należy rozważyć podawanie insuliny.
CDA 2013 (Kanada)	Pozytywna z ograniczeniami	I/II linia leczenia -Zmiana stylu życia, jeżeli nie skuteczne to w połączeniu z metforminą W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c; jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy dołączyć kolejny lek z innej grupy lub insulinoterapię. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).
SIGN 2010 (Szkocja)	Pozytywna	<i>Ogólne zalecenia:</i> <ul style="list-style-type: none"> • W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna). • U pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 • Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. • Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliny.
NICE 2009 (2011) (Wielka Brytania)	Pozytywna z ograniczeniami	Rozważa się podanie inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w drugiej II linii leczenia, w skojarzeniu z metforminą, zamiast sulfonilomocznika, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA1c $\geq 6.5\%$, lub wyższy po indywidualnym uzgodnieniu z pacjentem) jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> • pacjent jest narażony na wysokie ryzyko hipoglikemii lub jej skutków • pacjent nie toleruje leczenia sulfonilomocznikiem Należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w II linii leczenia w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA1c $\geq 6.5\%$, wyższy poziom lub inny uzgodniony z jednostką), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • pacjent nie toleruje metforminy lub stosowanie metforminy jest przeciwwskazane. Rozważa się podanie inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w drugiej III linii leczenia, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem, kiedy pomimo ich stosowania, nie osiągnięto kontroli glikemii (HbA1c $\geq 6.5\%$, lub wyższy po indywidualnym uzgodnieniu z pacjentem) jeżeli podanie insuliny jest nie dopuszczalne.

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		Należy kontynuować leczenie inhibitorami DPP-4, jeżeli pacjent miał korzystną reakcję metaboliczną (spadek co najmniej 0,5 punktu procentowego wartości HbA1c w ciągu 6 miesięcy).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 14 rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatów zawierających sitagliptynę/sitagliptynę + metforminę, stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, w tym 3 pozytywne: MTRAC (Wielka Brytania) 2010, CADTH (Kanada) 2010; 7 pozytywnych z ograniczeniami: GMMMG (Anglia) 2014, PBAC (Australia) 2013, SMC (Szkocja) 2010, HAS (Francja) 2009, 2012, PTAC (Nowozelandia) sierpień 2009; negatywne: PTAC (Nowozelandia) 2010, listopad 2009, 2008, CADTH (Kanada) 2008.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanego preparatu (Ristfor).

Tabela 100. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Ocena	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
GMMMG (Anglia) 2014	Pozytywna z ograniczeniami	<ul style="list-style-type: none"> - W wyniku stosowania gliptyn odnotowano przypadki ostrego zapalenia trzustki. - W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki leczenie inhibitorami DPP-4 należy przerwać. - Należy kontynuować leczenie DPP-4 jeśli pacjenci mieli korzystną reakcję metaboliczną (spadek o co najmniej 0,5 punktu procentowego w wartości HbA1c w ciągu 6 miesięcy)- zgodnie z zaleceniami NICE <p><u>Monoterapia:</u> - Sitagliptyna jest wymieniana jako alternatywna opcja terapeutyczna w leczeniu cukrzycy typu II w dawkach: 25mg, 50mg, 100 mg jedynie w przypadku jeśli nie można stosować metforminy (ograniczenia - w pierwszej kolejności podawana jest saksagliptyna).</p> <p><u>Terapia skojarzona:</u> Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest wymieniana jako alternatywna opcja leczenia cukrzycy typu II w dawkach: 2,5mg + metformina 850mg/1g (ograniczenia w pierwszej kolejności podawana jest saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą)</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek:</u> Sitagliptyna: dawka wynosi 50 mg na dzień, do stosowania w umiarkowanym zaburzeniu czynności nerek oraz 25 mg dziennie, do stosowania w ciężkiej niewydolności nerek.</p>
PBAC (Australia) 2013	Pozytywna z ograniczeniami	<p>PBAC rekomenduje stosowanie Janumetu (sitagliptyny/metforminy) w leczeniu cukrzycy typu II u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> -mających poziom HbA1c wyższy niż 7% mimo stosowania metforminy; -u których parametry HbA1c są klinicznie niewłaściwe, poziom glukozy we krwi większe niż 10 mmol na L w ponad 20% próbach w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, pomimo stosowania metforminy.
SMC (Szkocja) 2010	Pozytywna z ograniczeniami	<p>Preparat Janumet (sitagliptyna/metformina) jest dopuszczony do stosowania w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), poza dietą i ćwiczeniami fizycznymi u pacjentów z niedostatecznie wyrównanym poziomem HbA1c pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i sulfonilomocznika.</p> <p>SMC nie zaleca natomiast stosowania sitagliptyny/metforminy w terapii trójlekowej w skojarzeniu z tiazolidynodionem lub jako dodatek do insuliny, ponieważ zdaniem producenta dotyczy to tylko stosowania sitagliptyny/metforminy z skojarzeniem w połączeniu z sulfonilomocznikiem.</p>
SMC (Szkocja) 2010	Pozytywna z ograniczeniami	<p>Produkt leczniczy Januvia (sitagliptyna) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w monoterapii, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie jest wystarczające kontrolowanie glikemii za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych oraz wśród których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.</p> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie zaleca się stosowania u pacjentów u których stosowanie zarówno metforminy i sulfonilomocznika jest przeciwwskazane - SMC nie zaleca również stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z

Autorzy rekomendacji	Ocena	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		metforminą + pochodnymi tiazolidynodionu lub jako dodatkowego leczenia z insuliną
MTRAC (Wielka Brytania) 2010	Pozytywna	Zalecane jest stosowanie Januvia (sitagliptyny) w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. - Dowody na skuteczność sitagliptyny, uznaje się za stosunkowo mocne na podstawie randomizowanych prób, pokazujących, że w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami przeciwcukrzycowymi, poziom HbA1c został zmniejszony w większym stopniu niż w grupie placebo. - Ponadto sitagliptyna podawana w monoterapii okazała się nie gorsza od metforminy w monoterapii. - Sitagliptyna podawana jako dodatek do leczenia metforminą, okazała się nie gorsza niż glipizydy
HAS (Francja) 2012	Pozytywna z ograniczeniami	Komitet zaleca włączenie do wykazu leków refundowanych produktów leczniczych Janumet w leczeniu cukrzycy typu II, w trójlekowej terapii w połączeniu z metforminą oraz insuliną
HAS (Francja) 2009	Pozytywna z ograniczeniami	Januvia nie wnosi dodatkowego efektu zdrowotnego w biterapii doustnej w połączeniu z sulfamidem pacjentów z cukrzycą typu 2, ani w tri terapii doustnej w połączeniu z metforminą i sulfamidem
PTAC (Nowozelandia) 2010	Negatywna	Komitet ponownie rozpatrzył wnioski firmy Merck Sharpe i Dohme dotyczące włączenia preparatów: Januvia (sitagliptyna) oraz Janumet (sitagliptyna + metformina) na listę leków refundowanych (Pharmaceutical Schedule) stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Komitet rozpatrzył wniosek negatywnie, argumentując to m.in. faktem, iż wnioskodawca nie zmienił proponowanej ceny, a zatem finansowanie sitagliptyny miałyby negatywny wpływ na budżet. Wątpliwości Komitetu wzbudziła również możliwość istnienia związku przyczynowo skutkowego pomiędzy stosowaniem sitagliptyny a występowaniem zapalenia trzustki u pacjentów w trakcie terapii.
PTAC (Nowozelandia) listopad 2009	Negatywna	Komitet rekomenduje odrzucenie wniosku sitagliptyny (Januvia) oraz sitagliptyny i metforminy (Janumet) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Komitet zauważył, że PHARMAC oszacował koszt per QALY sitagliptyny powyżej 100,000\$. Komitet niezgodził się z opinią wnioskodawcy, że będzie mało prawdopodobne aby analiza kosztów-efektywności była krytyczna dla decyzji o refundacji sitagliptyny oraz sitagliptyny i metforminy w połączeniu. Komitet uważa że dodanie metforminy w terapii skojarzonej, oferuje jedynie niewielką korzyść wynoszącą 0,5% w redukcji poziomu HbA1c ponad monoterapię. Członkowie komitetu zauważyli, że ostatnio Prescrire Int. odradzał stosowanie sitagliptyny w połączeniu z metforminą.
PTAC (Nowozelandia) sierpień 2009	Pozytywna z ograniczeniami	Komitet rekomenduje umieszczenie sitagliptyny na liście leków refundowanych (Pharmaceutical Schedule) u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz rekomenduje aby połączenie metforminy z sitagliptyną było refundowane tylko gdy będzie to neutralne kosztowo lub z mniejszym wpływem na budżet w porównaniu do stosowania metforminy i sitagliptyny w oddzielnych preparatach.
PTAC (Nowozelandia) 2008	Negatywna	Komitet rekomenduje odrzucenie wniosku sitagliptyny (Januvia). Komitet zauważył, że jedyne przedstawione długoterminowe badanie kliniczne (52 tygodnie; Nauck et al) pokazuje, że maksymalna efektywność w obniżeniu poziomu HbA1c i FPG była zauważalna w 24 i 30 tygodniu zarówno w grupie sitagliptyny jak i glipizydu. Komitet uważa, że inkrementalna korzyść, zgodnie z danymi z badań klinicznych, jest niewystarczająca do uzasadnienia dodatkowego kosztu sitagliptyny.
CADTH (Kanada) 2010	Pozytywna	Rekomenduje wpisanie na wykaz leków refundowanych sitagliptyny w terapii trójlekowej z MET + SU u pacjentów z niewłaściwą kontrolą glikemii wyniku stosowania MET + SU u pacjentów z przeciwwskazaniem do insulinoterapii.
CADTH (Kanada) 2010	Pozytywna	Komitet zaleca, stosowanie sitagliptyny/metforminy (Janumet) u pacjentów, u których insulina jest przeciwwskazana, a którzy są ustabilizowani na terapii z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika oraz sitagliptyny, zastąpienie poszczególnych składników sitagliptyny i metforminy preparatem Janumet. Sitagliptyna/metformina (Janumet) jest zalecana u pacjentów, u których

Autorzy rekomendacji	Ocena	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		insulina jest przeciwwskazana, a którzy są ustabilizowani na terapii z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika oraz sitagliptyny. Komitet zaleca u tych pacjentów zastąpienie poszczególnych składników terapii: sitagliptyny i metforminy preparatem Janumet.
CADTH (Kanada) 2008	Negatywna	Nie rekomenduje refundacji sitagliptyny z uwagi na: RCT nie badały wpływu sitagliptyny na klinicznie istotne związane z cukrzycą punkty końcowe; nie jest ona rekomendowana dla pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek; cena jest wyższa niż alternatywnych technologii.

Żadna z rekomendacji refundacyjnych nie odnosiła się bezpośrednio do preparatów Ristfor i Ristaben.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 101. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Belgia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Bułgaria	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Chorwacja	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Cypr	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Czechy	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Dania	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Estonia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Finlandia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Francja	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Grecja	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Hiszpania	tak	90 - 100%	Wszystkie wskazania wymienione w dokumentacji leku. 90% - limit współpłaty ustalony na poziomie 2,64 EUR (cena końcowa)	nie
Holandia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Irlandia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Islandia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Litwa	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Luksemburg	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Łotwa	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Malta	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Niemcy	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Norwegia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Portugalia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Rumunia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Słowacja	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Słowenia	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Szwajcaria	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Szwecja	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Węgry	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Wielka Brytania	nie	0%	Lek niedostępny na rynku w tym państwie	nie
Włochy	tak	100%	Stosowanie w leczeniu cukrzycy typu II w skojarzeniu z metforminą lub – u niektórych pacjentów – z agonistą receptora PPAR γ (tj. tiazolidinedionem) w celu poprawy kontroli glikemii. Stosowanie w monoterapii, jeżeli stosowanie metforminy jest niewłaściwe. Stosowanie w dwuskładn kowej terapii w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem. Lek przypisywany w placówkach specjalistycznych leczenia cukrzycy.	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ristfor jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest refundowany w 90-100%.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita¹ (oznaczone czcionką bold).

11. Opinie ekspertów

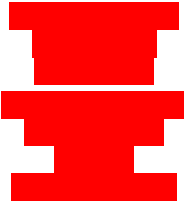
Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 102. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Ristfor (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek Konsultant Krajowy w	„1 wskazanie: stosowanie inhibitorów DPP-4, w tym sitagliptyny, związane jest z niskim ryzykiem hipoglikemii i brakiem przyrostu masy ciała. 2 wskazanie: refundacja sitagliptyny jako 3-	„Nie znajduję argumentów medycznych.”	„Powinna być refundowana.”

¹ Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski: [<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>]

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
dziedzinie Diabetologii	<p>go leku przy nieskuteczności pochodnej sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą opóźnia włączanie insuliny. Insulinoterapia w typie 2 cukrzycy łączy się z przyrostem masy ciała i dużym ryzykiem hipoglikemii.</p> <p>Refundacja sitagliptyny w przypadku tego rodzaju sytuacji, klinicznych, poszerza spektrum możliwości terapeutycznych cukrzycy typu 2.”</p>		
<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii</p>	<p>Cukrzyca typu 2 jest jednym z największych zagrożeń zdrowotnych współczesności. Chorobowość z jej powodu narasta i obecnie dotyczy już 6-8% dorosłej populacji rozwiniętych cywilizacyjnie krajów współczesnego świata, w tym także Polski. Zachorowanie na cukrzycę typu 2 wiąże się ze zwiększoną umieralnością oraz zapadalnością na schorzenia sercowo-naczyniowe, przewlekłą chorobę nerek, zespół stopy cukrzycowej i szereg innych. Oprócz bezpośrednich kosztów zdrowotnych pociąga to za sobą także wyzwania organizacyjne dla systemu opieki medycznej oraz konsekwencje społeczne. Intensyfikacja terapii hipoglikemizującej zmniejsza liczbę powikłań mikronaczyniowych cukrzycy, istnieją przesłanki wskazujące na to, że zastosowana odpowiednio wcześniej ma także wpływ na makroangiopatie, w postaci redukcji liczby zawałów serca i zgonów sercowo-naczyniowych. Dlatego tak ważny jest dostęp do nowoczesnego leczenia obniżającego poziom glukozy. Leki mktretynowe, w tym inhibitory DPP-4, do których należy sitagliptyna dostępne są na rynkach medycznych świata od około dekady. W zdecydowanej większości krajów Unii Europejskiej są od dawna refundowane - choćby częściowo - przez systemy zdrowotne państw członkowskich.</p> <p>Ważnymi argumentami za finansowaniem tych leków ze środków publicznych są:</p> <ul style="list-style-type: none"> -dobra efektywność tiipoglikemizująca (redukcja HbA1c o 0.5% do 1%) -brak istotnego zwiększenia ryzyka hipoglikemii -neutralny lub korzystny (w rozumieniu jej redukcji) efekt na masę ciała -dobry profil bezpieczeństwa, w tym brak zwiększenia ryzyka sereowo naczyniowego i onkologicznego (jak pokazało badanie Savor-Timi, NEJM 2013) -możliwość stosowania u pacjentów w starszej grupie wiekowej, także u osób z upośledzonym GFR (choć w tym ostatnim przypadku przy modyfikacji dawki) 	<p>Uważam, że nie ma istotnych argumentów przeciwko refundacji sitagliptyny ze środków publicznych. Przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej należy oczywiście brać pod uwagę aspekt finansowy, czyli koszty dla budżetu państwa związane z takim finansowaniem. Istnieją jednak mechanizmy, których zastosowanie pozwalała płatnikowi kontrolować aspekt ekonomiczny analizowanej decyzji.</p>	<p>„Oceniający jest zdecydowanym zwolennikiem finansowania leków inkretynowych, w tym sitagliptyny z rodziny DPP-4 inhibitorów, ze środków publicznych Polsce. Fakt braku finansowania tych wartościowych preparatów hipoglikemizujących, które są powszechnie stosowane i refundowane na świecie, nie ma merytorycznego, medycznego uzasadnienia. Sitagliptyna należy do tych leków inkretynowych, które były badane w dużej liczbie badań klinicznych i obserwacyjnych. Sitagliptyna jest zarejestrowana do stosowania w monoterapii cukrzycy typu 2, terapii skojarzonej z lekami doustnymi (metformina, pochodne sulfonilomocznika) oraz wraz z insuliną.</p> <p>Ograniczenie refundacji do dwu- i trzylekowej terapii skojarzonej uważam za słuszne, bo te właśnie schematy są podstawowymi dla zastosowania DPP-4 inhibitorów. Pozwala to jednocześnie na ograniczenie kosztów finansowania poprzez wyłączenie terapii jednym lekiem lub stosowania razem z insuliną. Uważam, że w kolejnych latach, przy ewentualnych następnych wnioskach można rozważyć także te wskazania. Jako zaproszony ekspert nie zgłaszam uwag do pierwszego z przedstawionych wskazań, interpretując zapis w ten sposób, że jednocześnie spełniony jest warunek braku wyrównania metabolicznego oraz przynajmniej jeden dodatkowy z dwóch pozostałych (tnz. otyłość definiowana jako BMI>35 lub ryzyko niedocukrzenia).</p> <p>Odnosnie drugiego wskazania rozważyłbym powtórzenie (jak w przypadku wskazania #1) ograniczenia go dla pacjentów z BM1>35. Powyższa sugestia wynika z przyczyn farmako-ekonomicznych, bowiem potencjalna liczba pacjentów, a co za tym idzie koszty dla płatnika, mogą być istotne. Dlatego też uważam, że warto rozważyć dalsze ograniczenia wskazania poprzez zastosowanie obiektywnie weryfikowalnego parametru medycznego. Brzmienie stosownego fragmentu opisu tego wskazania mogłoby brzmieć „oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do insuliny z</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m ² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych".
	<p>1.Pozwala w istotnym stopniu obniżyć odsetek HbA1c, zbliżając jego wartość do poziomu docelowego bez zwiększania ryzyka hipoglikemii.</p> <p>2.Wykazuje neutralny wpływ na masę ciała</p> <p>3.Skutecznie wspomaga działanie innych doustnych leków hipoglikemizujących i insuliny</p> <p>4.Szeroko stosowana w innych krajach – niezwykle wysoki wzrost udziału w rynku leków przeciwcukrzycowych</p>	<p>1.Obawa o powikłania ze strony trzustki (zapalenie, nowotwór?)</p> <p>2.Dane wskazujące na ograniczony czas działania gliptyn – wygaszanie działania hipoglikemizującego (Esposito K et al.:BMJ open 2014)</p> <p>3.Obawa o zwiększenie ryzyka hospitalizacji z powodu nasilenia/ujawnienia niewydolności serca</p>	<p>„W mojej opinii można rozważyć częściowe finansowanie sitagliptyny ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach.</p> <p>Chciałbym jednak zwrócić uwagę, że jeden epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu 12 miesięcy nie stanowi wystarczająco silnego argumentu za włączeniem sitagliptyny. Przyczyną tego zjawiska może być wiele czynników, przy czym monoterapię metforminą – lekiem raczej antyhiperglikemicznym niż hipoglikemizującym jest wyjątkowo rzadką przyczyną ciężkich niedocukrzeń.</p> <p>Osobiście uważam, że terapia trójlekowa doustnymi lekami hipoglikemizującymi ma sporo ograniczeń. Po pierwsze dołączenie 3 leku pozwala obniżyć HbA1c nie więcej niż o 0.5%. Po drugie zażywanie 3 leków hipoglikemizujących w sytuacji pacjenta chorego na cukrzycę, który jest zazwyczaj leczony innymi lekami (np. p/nadciśnieniowymi, wieńcowymi, i innymi) wpływa na compliance. W takiej sytuacji klinicznej preferuję dołączenie do metforminy insuliny.”</p>

Wskazanie 1 – „Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych.”

Wskazanie 2 – „Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.07.2014 r.; znak MZ-PLR-460-20367-49/SM/14 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50 mg/1000 mg, 56 tabl. EAN: 5901549324532we wskazaniu: 1) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych. 2) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w terapii dwulekowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą w monoterapii, dostępne wytyczne praktyki kliniczne najczęściej wymieniają metforminę w skojarzeniu z: pochodną sulfonylomocznika; inhibitorem DPP-4; agonistą receptora GLP-1; inhibitorem alfa-glukozydazy (akarboza); inhibitorem SGLT-2 oraz pioglitazonem.

Do rekomendowanych trzylekowych terapii stosowanych u pacjentów po niepowodzeniu leczeniem terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, wytyczne praktyki kliniczne najczęściej wymieniają metforminę + pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z dodatkowym lekiem: inhibitorem alfa-glukozydazy; inhibitorem DPP-4; agonistą receptora GLP-1; inhibitory SGLT-2, pioglitazonem, insuliną.

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w dwu i trzyskładnikowej terapii cukrzycy typu 2 można wyróżnić: metforminę, pochodne sulfonylomocznika (glipizydy, gliklazydy, glimapirydy), inhibitory alfa-glukozydazy, insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH.

Leki inkretynowe (inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1) oraz pochodne tiazolidynodionu (glitazony) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Skuteczność kliniczna

TERAPIA DWULEKOWA

Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

- zmiana HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c w grupie leczonych sitagliptyną + metformina było istotnie statystycznie (IS) większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870 [WMD= -0,64 (-0,77; -0,52), p<0,00001], jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania [WMD= -0,67 (95% CI: -0,79; -0,56), p<0,00001].

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

W grupie leczonych sitagliptyną + metformina odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA1c < 7% był IS wyższy w stosunku do grupy placebo + metformina [RR=2,23 (95% CI: 1,71; 2,91), p<0,0001]; [NNT=4,10 (95% CI:

3,6; 4,8)]. Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT0133870 również wykazała IS różnicę na korzyść sitagliptyny [RR=2,15 (95% CI: 1,68; 2,76), $p<0,00001$]; [NNT=4,18 (95% CI: 3,6; 4,9)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo w grupie leczonych sitagliptyną + metformina było IS większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT0133870 [WMD=-1,14 (95% CI: -1,30; -0,97), $p<0,00001$], jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania [WMD=-1,14 (95% CI: -1,31; -0,97), $p<0,00001$]).

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Metaanaliza wszystkich włączonych badań uzyskała poziom IS i była na korzyść grupy + metformina [WMD=-1,99 (95% CI: -2,60; -1,38), $p<0,0001$].

- masa ciała

W przypadku metaanalizy z włączeniem badania NCT0133870 [WMD= -0,05 (95% CI: -0,21; 0,11), $p=0,54$], jak również bez uwzględnienia tego badania [WMD=0,17 (95% CI: -0,16; 0,50), $p=0,31$], wynik był nieistotny statystycznie (NS).

- zmiana HOMA- β

Metaanaliza wszystkich badań osiągnęła poziom IS i była na korzyść grupy sitagliptyna + metformina [WMD=9,05 (95% CI: 2,99; 15,10), $p=0,003$].

- zmiana HOMA-IR

W wyniku metaanalizy nie uzyskano IS wyniku, badane grupy są porównywalne pod względem tego punktu końcowego [WMD=-0,26 (95% CI: -0,58; 0,06), $p=0,11$].

Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

- zmiana HbA1c

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami – WMD=0,04 (95% CI: -0,05; 0,12), $p=0,36$.

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

IS więcej pacjentów z grupy pochodnych sulfonilomocznika (glimepirydu) uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% [RR=0,88 (95% CI: 0,78; 0,99), $p=0,03$]; [NNT=13,77 (95% CI: 7,2; 139,4)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [WMD=0,09 (95% CI: -0,13; 0,31), $p=0,42$].

- masa ciała

Sitagliptyna powoduje IS większy spadek wagi w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (glibenklamidem) [WMD=-1,40 (95% CI: -2,74; -0,06), $p=0,04$].

- BMI

Sitagliptyna IS bardziej redukowała BMI pacjentów [WMD=-0,51 (95% CI: -1,10; 0,08), $p=0,09$].

- zmiana HOMA- β

Zmianę HOMA- β analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę + metformina z glipizydem + metformina. Obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego [WMD=-10,40 (95% CI: -21,15; 0,35), $p=0,06$].

- zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę + metformina z glipizydem + metformina. Nie odnotowano IS zmiany pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego [WMD=-0,30 (95% CI: -0,94; 0,34), $p=0,36$].

TERAPIA TRÓJLEKOWA

Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina

- zmiana poziomu HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c było IS większe w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina w porównaniu do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-0,78 (95% CI: -0,98; -0,57), $p<0,00001$] i [WMD=-0,89 (95% CI: -1,10; -0,68), $p<0,00001$].

- odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c < 7%

IS więcej pacjentów z grupy sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% w porównaniu z grupą placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=23,74 (95% CI: 3,28; 171,89), p=0,002], [NNT=4,62 (95% CI: 3,4; 7,3)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Odnotowano IS lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-1,06 (95% CI: -1,41; -0,71), p<0,00001] i [WMD=-1,14 (95% CI: -1,74; -0,54), p=0,0002].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Wynik wskazuje na znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-2,17 (95% CI: -2,76; -1,58), p<0,00001] i [WMD=-2,04 (95% CI: -3,45; -0,63), p=0,004].

- masa ciała

Wzrost masy ciała w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina był IS większy niż w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [WMD=1,10 (95% CI: 0,32; 1,88), p=0,006].

Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs insulina + pochodna sulfonilomocznika + metformina (porównanie pośrednie)

- zmiana HbA1c

Różnica między grupą sitagliptyny a grupą insuliny nie była IS zarówno przy uwzględnieniu badania NCT01076075 [WMD=-0,07 (95% CI: -0,29; 0,43)], jak i bez tego badania [WMD=-0,04 (95% CI: -0,40; 0,32)].

- odsetek pacjentów osiągających HbA1c < 7%

Różnica w odsetku pacjentów osiągających poziom HbA1c < 7% była IS na korzyść sitagliptyny [RR=8,21 (95% CI: 1,08; 62,50)].

- masa ciała

Nie odnotowano IS różnicy pod względem zmiany masy ciała pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [WMD=-0,92 (95% CI: -2,24; 0,40)].

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

TERAPIA DWULEKOWA

Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

- zgon

Częstość występowania zgonów w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina była porównywalna z obserwowaną w grupie placebo + metformina [RR=0,33 (95% CI: 0,01; 7,91), p=0,49].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy placebo + metformina zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870 [RR=1,01 (95% CI: 0,91; 1,12), p=0,85], jak i bez tego badania [RR=1,02 (95% CI: 0,92; 1,13), p=0,73].

- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy placebo + metformina [RR=1,08 (95% CI: 0,75; 1,53), p=0,69].

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach [RR=0,82 (95% CI: 0,47; 1,44), p=0,49].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach [RR=0,33 (95% CI: 0,03; 3,14), p=0,33].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach [RR=0,83 (95% CI: 0,49; 1,41), p=0,49].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach [RR=3,48 (95% CI: 0,73; 16,64), p=0,12].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na IS częstsze przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie sitagliptyny + metformina niż w grupie placebo + metformina [RR=4,08 (95% CI: 1,07; 15,51), p=0,04]; [NNT=85,4 (95% CI: 18,1; 3757,1)].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie raportowano przypadków przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w żadnej z badanych grup.

- hipoglikemia

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania hipoglikemii w obu badanych grupach zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870 [RR=1,17 (95% CI: 0,58; 2,34), p=0,58], jak i bez [RR=0,95 (95% CI: 0,45; 3,19), p=0,90].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w obu badanych grupach [RR=1,18 (95% CI: 0,83; 1,68), p=0,35].

Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

- zgony

Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy badanymi grupami [RR=0,43 (95% CI: 0,06; 2,88), p=0,38].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego (wynik na granicy IS) [RR=0,90 (95% CI: 0,81; 1,00), p=0,05].

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego [RR=0,45 (95% CI: 0,37; 0,54), p<0,0001], [NNT=6,8 (95% CI: 6,0; 8,2)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza nie wykazała IS różnic [RR=1,07 (95% CI: 0,75; 1,52), p=0,72].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza obu wyników nie była IS – RR=0,67 (95% CI: 0,11; 3,97), p=0,65.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [RR=1,72 (95% CI: 0,27; 11,05), p=0,57].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [RR=1,00 (95% CI: 0,42; 2,38), p=0,99].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego [RR=2,20 (95% CI: 0,17; 28,09), p=0,54].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku porównania sitagliptyny + metformina i glimepirydu + metformina była porównywalna [RR=3,01 (95% CI: 0,12; 73,76), p=0,50].

- hipoglikemia

Metaanaliza wyników ze wszystkich dostępnych badań wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego [RR=0,22 (95% CI: 0,11; 0,45), p<0,0001], [NNT=4,7 (95% CI: 4,1; 6,7)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego analizowano wyłącznie dla porównania sitagliptyny z glipizydem (+ metformina). Różnica pomiędzy grupami nie była IS [RR=1,01 (95% CI: 0,74; 1,38), p=0,96].

TERAPIA TRÓJLEKOWA

Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina

- zgony

Częstość występowania zgonów była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w stosunku do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w stosunku do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=1,19 (95% CI: 0,95; 1,48), p=0,13].

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina niż w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,56 (95% CI: 1,18; 5,53), p=0,02], [NNT=9,07 (95% CI: 5,1; 38,9)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=3,41 (95% CI: 0,72; 16,06), p=0,12].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina ani w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,97 (95% CI: 0,14; 6,80), p=0,98].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,32 (0,01; 7,89), p=0,49].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie zaobserwowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina ani w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina.

- hipoglikemia

Hipoglikemia występowała IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w porównaniu do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=18,51 (95% CI: 2,52; 135,96), p<0,0001]; [NNT=6,45 (95% CI: 4,5; 11,7)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,61 (95% CI: 0,21; 1,81), p=0,37].

Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs insulina + pochodna sulfonilomocznika + metformina (porównanie pośrednie)

- zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i w grupie insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=1,21 (95% CI: 0,9; 1,64)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=3,48 (95% CI: 0,6; 20,17)].

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,39 (95% CI: 0,02; 7,07)].

- hipoglikemia

Odnotowano IS różnicę pod względem częstości występowania hipoglikemii pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina na niekorzyść grupy sitagliptyny [RR=10,7 (95% CI: 1,38; 82,75)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Nie odnotowano IS różnicy pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=1,24 (95% CI: 0,36; 4,29)].

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (na podstawie badań RCT) oraz analizę minimalizacji-kosztów (na podstawie wyników porównania pośredniego).

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii: sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs terapia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizyd) u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia metforminą nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość wyniku zastosowania sitagliptyny (Ristfor) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z:

metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizyd):

- z perspektywy NFZ wynosi: **63 347 PLN**;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: **91 485 PLN**;

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 26 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika a insuliną glarginę podawaną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika:

- z perspektywy NFZ wyniesie: **-90,45 PLN**;
- z perspektywy NFZ + pacjent wyniesie: **-412,65 PLN**;

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy kosztów użyteczności wskazują, że do zmian wniosków z analizy podstawowej dochodzi między innymi przy przyjęciu braku kosztów dla umiarkowanej i łagodnej hipoglikemii, oraz redukcji wartości użyteczności związanej ze wzrostem masy ciała o 25%, natomiast w przypadku analizy minimalizacji przyjęcie alternatywnego schematu dawkowania insuliny glarginę prowadziło do zmian wniosków z analizy podstawowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia stosowania preparatu Ristfor (sitagliptyna/metformina) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w dwu- i trójlekowej terapii doustnej.

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci:

- w terapii skojarzonej z metforminą (terapia dwulekowa) - pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat); u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;
- w terapii skojarzonej z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (terapia trójlekowa) – pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie

nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c <7% (<8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat).

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Ristfor w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii dwu- i trójlekowej w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 9,3 mln zł w 2015 roku i 22 mln zł w 2016 roku.
- w scenariuszu minimalnym: 6,9 mln zł w 2015 roku i 16,5 mln zł w 2016 roku.
- w scenariuszu maksymalnym: 14,9 mln zł w 2015 roku i 42,4 mln zł w 2016 roku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, dotyczących zastosowania sitagliptyny w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych.

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych (Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2014, University of Michigan Health System (UMHS) 2014, American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) 2013, Canadian Diabetes Association (CDA) 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010 oraz National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2009 (2010) dotyczących stosowania sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu II. Spośród rekomendacji klinicznych wszystkie oprócz jednej miały ograniczenia. Najczęściej sitagliptyna rekomendowana jest w co najmniej II linii leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą oraz/lub pochodną sulfonylomocznika.

Odnaleziono łącznie 14 rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatów zawierających sitagliptynę/sitagliptynę + metforminę, stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, w tym 3 pozytywne: MTRAC (Wielka Brytania) 2010, CADTH (Kanada) 2010; 7 pozytywnych z ograniczeniami: GMMMG (Anglia) 2014, PBAC (Australia) 2013, SMC (Szkocja) 2010, HAS (Francja) 2009, 2012, PTAC (Nowozelandia) sierpień 2009; negatywne: PTAC (Nowozelandia) 2010, listopad 2009, 2008, CADTH (Kanada) 2008.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanego preparatu (Ristfor).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny	
ChPL Ristfor	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ristfor (sitagliptyna)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Moczulski 2010	Moczulski D., Diabetologia, wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
Szczeklik 2013	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne, wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
Wykaz URPL	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
Rekomendacje kliniczne	
AACE 2013	American Association Of Clinical Endocrinologist' Comprehensive Diabetes Management Algorithym 2013 Consensus Statement
ACP 2012	Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians
ADA 2013	American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013
CDA 2013	Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee
IDF 2012	International Diabetes Federation, 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes.
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes
PTD 2014	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2014
RACGP 2014	The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia General practice management of type 2 diabetes, 2014
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes A national clinical guideline
UHMS 2014	University of Michigan Health System. Management of Type 2 Diabetes Mellitus, 2014
UHMS NGC 2012	University of Michigan Health System Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2012
Analiza kliniczna	
Aaboe 2010	Aaboe K. Twelve weeks treatment with the DPP-4 inhibitor, sitagliptin, prevents degradation of peptide YY and improves glucose and non-glucose induced insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus
Charbonnel 2006	Charbonnel B. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone
Derosa 2012	Derosa G. Variations in Inflammatory Biomarkers Following the Addition of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes not Controlled with Metformin
Lavalle-Gonzalez 2013	Lavalle-Gonzalez F. J. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial
Raz 2008	Raz I. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes
Rosenstock 2013	Rosenstock J. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia
Rosenstock 2012	Rosenstock J. Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes
Scott 2008	Scott R. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes
Yang 2012	Yang W. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes
Arechavaleta 2011	Arechavaleta R. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial
Koren 2012	Koren S. The Effect of Sitagliptin Versus Glibenclamide on Arterial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
Nauck 2007	Nauck M.A. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial.
Hermansen 2007	Hermansen K. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin
Makdissi 2012	Makdissi A. Sitagliptin Exerts an Antinflammatory Action
Russell-Jones 2009	Russell-Jones D. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial

Rekomendacje refundacyjne	
GMMMC 2010	Greater Manchester Medicines Management Group. NICE CG87: Type 2 Diabetes - newer agents. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (Gliptins)
MTRAC 2010	Sitagliptin (Januvia) For the treatment of type 2 diabetes
CADTH 2010	Janumet – Merck Frosst Canada Ltd.). Type 2 Diabetes Mellitus. Recommendation – June 23, 2010
SMC 2010	Sitagliptin, 100mg film-coated tablet (Januvia)
HAS 2012	Transparency Committee recommendations 18 July 2012 - JANUVIA 100 mg, JANUMET 50 mg/1000 mg
PBAC 2013	Public Summary Document . November 2013 PBAC Meeting Metformin and Sitagliptin, tablet, 1000mg/50mg, 1000mg/100mg, Janumet
PTAC 2009	Diabetes Subcommittee of PTAC meeting held 21 August 2009
PTAC 2009	PTAC meeting held 12 & 13 November 2009
PTAC 2010	PTAC meeting held 5 & 6 August 2010 and PTAC email meeting held 26 August to 6 September 2010
SMC 2010	Sitagliptin 50mg plus metformin hydrochloride 1000mg film-coated tablet (Janumet® 50/1000)
Analiza ekonomiczna/ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	
Sieradzki 2008	Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. Diabetologia Praktyczna. 2008; 9 (3–4): 132–139.
Guisasola2008	Guisasola FA, Povedano ST, Krishnarajah G, et al. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. Diabetes, obesity and metabolism. 2008; 10 (Suppl. 1): 25-32.
Guisasola2008	Guisasola FA, Mavros P, Nocea G, et al. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. Diabetes Obes Metab. 2008 Jun;10 (Suppl. 1): 8-15.
Scheen 2010	Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2010 Oct;26(7):540-9.
Niewada 2012	Niewada M, Lenarczyk E, Wrona W. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Ocena aspektów ekonomicznych związanych z finansowaniem innowacyjnej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 – bilans kosztów i korzyści. Warszawa, grudzień 2012.
Davies 2011	Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2012 Mar;29(3):313-20.
Lage 2009	Lage MJ, Fabunmi R, Boye KS, Misurski DA. Comparison of costs among patients with type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin therapy. Adv Ther. 2009 Feb;26(2):217-29.
Langer 2013	Langer J, Hunt B, Valentine WJ. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes failing metformin monotherapy in the United States. J Manag Care Pharm. 2013 Apr;19(3):237-46.
Schwarz 2008	Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao E, Yin D, Sintonen H. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in Europe-an patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin mono-therapy. Diabetes Obes Metab. 2008 Jun;10 Suppl 1:43-55.
Sinha 2010	Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010 Apr;33(4):695-700.
Waugh 2010	Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: Systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment (2010) 14:36 (3-247).
Lee 2012	Lee WC, Samyshkin Y, Langer J, Palmer JL. Long-term clinical and economic outcomes associated with liraglutide versus sitagliptin therapy when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: a CORE Diabetes Model analysis. J Med Econ. 2012;15 Suppl 2:28-37.
Raya 2013	Raya PM, Perez A, Ramirez de Arellano A, Briones T, Hunt B, Valentine WJ. Incretin Therapy for Type 2 Diabetes in Spain: A Cost-Effectiveness Analysis of Liraglutide Versus Sitagliptin. Diabetes Ther (2013) 4:417-430.
Guillermin 2012	Guillermin AL, Lloyd A, Best JH, DeYoung MB, Samyshkin Y, Gaebler JA. Long-term cost-consequence analysis of exenatide once weekly vs sitagliptin or pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes patients in the United States. J Med Econ. 2012;15(4):654-63.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED]. Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego produktu. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - marzec 2014.
- Zal. 2. [REDACTED]. Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - marzec 2014.
- Zal. 3. [REDACTED]. Sitagliptyna (Ristaben®) i sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą (Ristfor®) w terapii dwulekowej chorych z cukrzycą typu 2. Analiza użyteczności kosztów. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014.
- Zal. 4. [REDACTED]. Sitagliptyna (Ristaben®) i sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą (Ristfor®) w terapii trzylekowej chorych z cukrzycą typu 2. Analiza minimalizacji. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014.
- Zal. 5. [REDACTED]. Ristaben i Ristfor w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014
- Zal. 6. [REDACTED]. Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych Analiza racjonalizacyjna produktu. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa - kwiecień 2014.
- Zal. 7. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Tabela 103. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. Zał. A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	4,2	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,21
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,47	6,72	6,72	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym -	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
				metformina						
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,5	8,08	8,08	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	5909990765430	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	12,05	12,05	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,99	11,93	11,93	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,96	18,17	18,17	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,4	4,77	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,78
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym -	6,8	9,44	8,39	Cukrzyca	ryczałt	4,25

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

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

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

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

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

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
				metformina						
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	19,44	25,97	25,97	Cukrzyca	ryczałt	5,44
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	5909990359912	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	10,91	13,12	5,49	Cukrzyca	ryczałt	10,83
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	22,68	26,18	8,23	Cukrzyca	ryczałt	21,15
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	21,6	25,05	8,23	Cukrzyca	ryczałt	20,02
Gliclazidum	Diazidan, tabl. powł., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990647224	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990647231	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	21,79	26,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,65
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	29,05	34,49	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,43
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	4,61	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990744916	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	8,08	10,85	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,82
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990745012	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,74	17,74	12,35	Cukrzyca	ryczałt	10,19
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990745111	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	11,88	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909997070414	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	12,96	17,6	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909997076775	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,94	18,63	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,57
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674893	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674909	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674947	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674954	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe -	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
				poходne sulfonylomoczn ka						
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	4,32	5,79	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,87
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	7,56	10,31	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,28
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	9,94	13,75	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,2
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,89	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	7,86	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	11,56	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,9
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,56	4,99	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,07
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	11,34	15,22	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,67

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powł., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,24	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	10,31	14,14	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,59
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	21,6	27,92	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,83
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	2,16	3,52	3,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	2,97	5,49	5,49	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	4,32	7,85	7,85	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	5,94	10,23	10,23	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,49	4,91	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,99
Glimepiridum	Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	5,7	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
Glimepiridum	Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe -	7,68	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,8

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
				po pochodne sulfonilomoczn ka						
Glimepiridum	Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	12,95	17,59	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,53
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,42	9,11	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	9,61	13,4	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	12,84	17,47	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,41
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,46	4,88	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	10,37	14,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	5,78	8,44	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,41
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	7,78	11,47	11,47	Cukrzyca	ryczałt	4,8

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	20,81	27,09	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	10,8	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990893386	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	5,21	7,57	7,2	Cukrzyca	30%	2,53
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,23	14,39	14,39	Cukrzyca	30%	4,32
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	13,5	17,83	14,39	Cukrzyca	30%	7,76
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,97	13,63	7,2	Cukrzyca	30%	8,59
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	32,94	39,31	21,59	Cukrzyca	30%	24,2
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990852314	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi	85,88	102,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,24

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	wkładzie, 100 j.m./ml			insulin ludzkich						
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin	219,91	249,02	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	79,17
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	5909990617555	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin	213,84	242,64	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	72,79

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