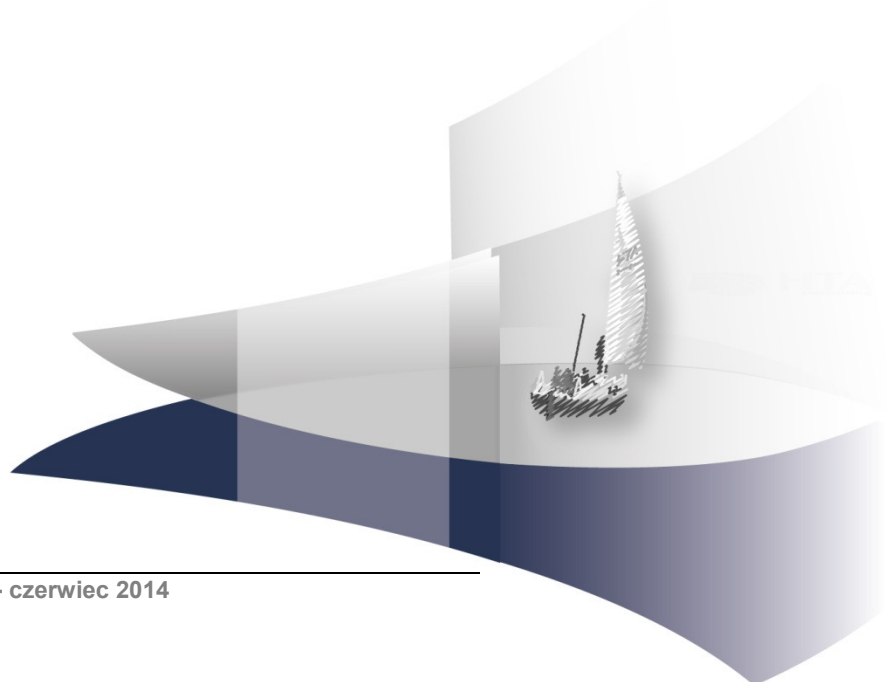


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

PERSPEKTYWY FINANSOWANIA KANAGLIFLOZYN W LECZENIU PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2 (T2DM)

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 maja 2014 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] problem zdrowotny, wytyczne praktyki klinicznej, definiowanie problemu decyzyjnego

[REDACTED] problem zdrowotny, wytyczne praktyki klinicznej, wstępną analiza kliniczna, definiowanie problemu decyzyjnego

[REDACTED] problem zdrowotny, rekomendacje finansowe, status refundacyjny, koszty terapii.

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Łżecka 24 02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Epidemiologia.....	9
2.2.1. Dane światowe.....	9
2.2.2. Dane polskie	9
2.2.3. Śmiertelność	11
2.3. Etiologia i patogenez.....	11
2.4. Diagnostyka	14
2.5. Przebieg choroby	14
2.5.1. Powikłania ostre	15
2.5.2. Powikłania przewlekłe	16
2.6. Rokowanie	17
2.7. Leczenie.....	18
2.7.1. Cele terapeutyczne	18
2.7.2. Ogólne zasady postępowania terapeutycznego.....	18
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2.....	21
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie.....	22
3.2. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce	24
3.3. Podsumowanie wytycznych	25
4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE	27
4.1. Wyniki Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce [8].....	27
4.2. Wyniki badań ARETAEUS1 i ARETAEUS2 [18, 38].....	30
5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów	33
5.1. Inhibitory SGLT-2	33
5.1.1. Kanagliflozyna – Invokana®	33
5.1.2. Pozostałe preparaty z grupy inhibitorów SGLT-2	34
5.2. Pochodne sulfonilomocznika	35
5.1. Agoniści GLP-1	38
5.2. Inhibitory DPP-4	41
5.3. Insulinoterapia prosta.....	45
5.3.1. Insuliny bazalne	45

INDEKS SKRÓTÓW

AACE	Amerykańskie Stowarzyszenie Endokrynologów Klinicznych (<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ACE	Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne (<i>American College of Endocrinology</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
ATOM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BID	Dwa razy dziennie (<i>fac. bis in die</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
CANA	Kanagliflozyna (<i>canagliflozin</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>Canadian Diabetes Association</i>)
DAPA	Dapagliflozyna (<i>dapagliflozin</i>)
DPP-4	Dipeptydylo-peptydaza-4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>)
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (<i>European Association for the Study of Diabetes</i>)
EXE	Eksenatyd (<i>Exenatide</i>)
FPG	Poziom glukozy na czczo w surowicy (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
GIP	Glukozozależny peptyd insulinotropowy (<i>Gastric inhibitory polypeptide</i> lub <i>Glucose-dependent insulinotropic peptide</i>)
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H2H	Porównanie bezpośrednie

(Head-To-Head)

HbA1c	Hemoglobina glikowana <i>(Glycated hemoglobin)</i>
IDeg	Insulina degludec <i>(Insulin Degludec)</i>
IDet	Insulina detemir <i>(Insulin Detemir)</i>
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna <i>(International Diabetes Federation)</i>
IGlar	Insulina glargine <i>(Insulin Glargine)</i>
INS	Insulina
LAAs	Długodziałający analogi insuliny <i>(Long acting insulin analogues)</i>
LIN	Linagliptyna <i>(Linagliptin)</i>
LIR	Liraglutyd <i>(Liraglutide)</i>
LYX	Liksysenatyd <i>(Lixisenatide)</i>
MET	Metformina
MIX	Mieszanki insulinowe <i>(Premixed insulin)</i>
NHS Scotland	Szkocki System Ochrony Zdrowia <i>(National Health Service Scotland)</i>
NICE	Brytyjska Agencja HTA <i>(National Institute for Health and Care Excellence)</i>
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania <i>(Neutral Protamin Hagedorn)</i>
o.d.	Raz dziennie <i>(Once Daily)</i>
OAD	Doustny lek przeciwcukrzycowy <i>(Oral Antidiabetic Drug)</i>
OGTT	Doustny test obciążenia glukozą <i>(Oral Glucose Tolerance Test)</i>

PLC	Placebo
PPAR-γ	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
PPG	Glikemia poposiłkowa (<i>PostPrandial Glucose</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
SAX	Saksagliptyna (<i>Saxagliptin</i>)
SGLT-2	Transporter 2 sodowo-glukozowy (<i>Sodium-Glucose Transporter 2</i>)
SIGN	Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytucznych Opieki Medycznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SITA	Sitagliptyna (<i>Sitagliptin</i>)
SU	Pochodne sulfonilomocznika (<i>Sulfonylurea</i>)
T1DM	Cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TZD	Tiazolidinediony (<i>Thiazolidinediones</i>)
VLD	Wildagliptyna (<i>Vildagliptin</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZHH	Zespół Hiperglikemiczno-Hipersomalny

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie kanagliflozyny (Invokana®) stosowanej w terapii skojarzonej z nieinsulinowymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę kliniczną kanagliflozyny,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego kanagliflozyny oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania kanagliflozyny oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. przedstawienie kosztów terapii kanagliflozyną oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
8. definicję populacji docelowej, optymalnej z punktu widzenia wskazań refundacyjnych,
9. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać kanagliflozynę w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
10. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie liksysenatydu ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Cukrzyca to zespół chorób metabolicznych charakteryzujących się podwyższeniem poziomu glukozy na skutek defektu wydzielania lub działania insuliny. Chroniczny stan hiperglikemii wiąże się z rozwojem groźnych powikłań, wynikających z uszkodzenia, zaburzenia czynności lub niewydolności różnych narządów, głównie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. [1] Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest najczęściej występującym typem choroby i stanowi około 90% wszystkich przypadków. [2]

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Dane światowe

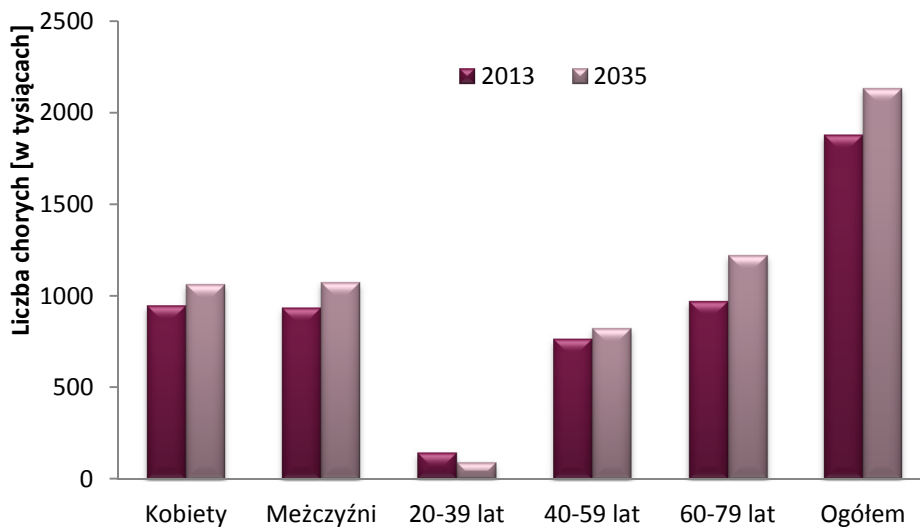
Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, uznaną przez ONZ za jedną z dziesięciu chorób niezakaźnych stanowiących poważny problem zarówno dla samych chorych, jak i dla całych społeczeństw. [3] Według estymacji wykonanych przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (*International Diabetes Federation*; IDF) w oparciu o opublikowane dane epidemiologiczne w 2013 roku na całym świecie na cukrzycę cierpiało 382 miliony dorosłych (w wieku 20–79 lat), co odpowiadało chorobowości na poziomie 8,3%. [4] Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci stwierdzono tendencję wzrostową liczby zachorowań na cukrzycę, przez co IDF szacuje, że liczba dorosłych chorych na cukrzycę wzrośnie do 592 milionów w 2035 roku, co będzie odpowiadało chorobowości na poziomie 10,1%. Największą liczbę osób chorych na cukrzycę odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych oraz w państwach wschodniej części Morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu. W Europie liczba chorych na cukrzycę sięga 56,3 mln, a współczynnik chorobowości wynosi 8,5%. [4] Około 40–50% wszystkich przypadków stanowią osoby z niezdiagnozowaną cukrzycą, które nie są świadome choroby i nie podejmują niezbędnego leczenia. Według szacunków IDF w 2013 roku 175 milionów dorosłych na całym świecie (20–79 r.ż.) żyło z niezdiagnozowaną cukrzycą, a do 2035 roku ich liczba wzrośnie do 276 milionów.

2.2.2. Dane polskie

Zgodnie z szacunkami IDF w Polsce w 2013 roku żyło 1,88 miliona osób z cukrzycą w przedziale wiekowym od 20 do 79 lat (chorobowość na poziomie 6,5%), z czego 659 tysięcy stanowiły przypadki niezdiagnozowane. Przewiduje się, iż do 2035 roku liczba osób dorosłych w przedziale wiekowym od 20 do 79 lat z cukrzycą wzrośnie do 2,13 miliona (chorobowość 7,9%), z czego około 748 tysięcy nie będzie świadoma choroby. [4] Według szacunków IDF w Polsce cukrzyca najczęściej występuje

u osób powyżej 40 r.ż., przy czym największa liczba chorych dotyczy kategorii wiekowej 60–79 lat (Wykres 1). [4] Oszacowania epidemiologiczne dla Polski, opublikowane przez IDF są zbieżne z innymi źródłami danych, w tym z danymi krajowymi. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w 2009 roku niemal 1,7 mln osób chorowało na cukrzycę, ze szczytem chorobowości w przedziale wiekowym 60–69 lat. [5] Według danych zebranych przez Eurostat na rok 2011, współczynnik chorobowości na cukrzycę w Polsce był nieco niższy, i wynosił ogółem 5,2%, w tym 4,0% u mężczyzn oraz 6% u kobiet. [6]

Wykres 1.
Liczba osób chorych na cukrzycę w Polsce. Prognozowane dane na lata 2013 i 2035 [4]



Spośród wszystkich postaci cukrzycy, T2DM stanowi najczęściej występującą jednostkę chorobową. [4] Wyniki badania PolDiab przeprowadzonego w 2005 roku, w którym uczestniczyło 1538 chorych na cukrzycę, leczonych zarówno w ramach podstawowej opieki medycznej, jak i w jednostkach specjalistycznych, wskazują, iż odsetek pacjentów z T2DM wynosił 89%, z kolei T1DM zdiagnozowano u 10,1% uczestników, a pozostałe 0,9% stanowili pacjenci z innymi typami cukrzycy. [7] Nieco inne proporcje częstości poszczególnych typów cukrzycy zaobserwowano w badaniu ankietowym ograniczonym do populacji leczonej w przychodniach specjalistycznych, gdzie w ramach pilotażowego projektu „Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce” stwierdzono, iż spośród 7606 dorosłych pacjentów leczonych w latach 2006-2009 w poradniach specjalistycznych 80,9% cierpiało na T2DM, natomiast cukrzycę typu 1 (T1DM) zdiagnozowano u 15%, cukrzycę ciążową u 2,2% kobiet, a 1,9% stanowiły inne postacie choroby. [8]

Według danych NFZ w latach 2011 oraz 2012 liczba osób z T2DM w Polsce wynosiła odpowiednio 2,27 i 2,22 miliona, co odpowiadało chorobowości na poziomie odpowiednio 5,9% oraz 5,8%. [9] Wartości raportowane przez NFZ wskazują na wyższą chorobowość na cukrzycę w Polsce w porównaniu z estymacjami IDF, GUS oraz Eurostatu. Rozbieżność mogą wynikać z faktu, iż dane NFZ odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych z powodu T2DM, podczas gdy pozostałe

opracowania przedstawiają jedynie wartości szacunkowe uzyskane w oparciu o losowe próby lub badania przekrojowe, przez co ich precyzja w porównaniu z danymi NFZ jest ograniczona.

Ze względu na wysoki odsetek osób, u których choroba pozostaje wciąż niezdiagnozowana, dane dla zapadalności na cukrzycę są ograniczone, szacuje się jednak, iż zapadalność na T2DM w Polsce wynosi 200/100 tys./rok i od 1990 roku stale wzrasta. [1]

2.2.3. Śmiertelność

Według szacunków IDF w 2013 na świecie miało miejsce 5,1 mln zgonów z powodu cukrzycy, co stanowiło 8,4% wszystkich zgonów w populacji 20–79 lat oraz ponad połowę ogólnej liczby zgonów wśród osób po 60. roku życia. [4] Bezpośrednią przyczynę większości zgonów u pacjentów z cukrzycą stanowią powikłania sercowo-naczyniowe.[1]

W Polsce według danych IDF w 2013 roku doszło do około 21,3 tysiąca zgonów związanych z cukrzycą.[4] Na podstawie danych zebranych przez GUS w 2008 roku cukrzyca była siódmą najczęstszą przyczyną zgonów Polaków. Współczynnik umieralności na cukrzycę wynosił 17,3 na 100 tysięcy ludności, co stanowiło 1,7% wszystkich przypadków śmiertelnych. [10] W grupie osób > 75 r.ż. współczynnik ten jest znacznie wyższy i wynosi powyżej 120 na 100 tysięcy osób. [1] Podobne wnioski płyną z 25-letniego badania obserwacyjnego, w którym wzięło udział 2432 mieszkańców Krakowa powyżej 65 r.ż. W badanej populacji cukrzyca stanowiła negatywny czynnik rokowniczy przeżycia i zwiększała ryzyko zgonu u osób z cukrzycą w porównaniu do osób bez cukrzycy zarówno w populacji kobiet (RR = 1,82 [1,44; 2,30]), jak również u mężczyzn (RR = 1,59 [1,14; 2,22]). [11]

2.3. Etiologia i patogeneza

Cukrzyca to zespół chorób metabolicznych o złożonej etiologii, charakteryzujący się w obrazie klinicznym stałym podwyższeniem poziomu glukozy we krwi. Główną rolę w rozwoju T2DM odgrywa narastająca insulinooporność tkanek obwodowych, prowadząca do obniżonej absorpcji glukozy przez komórki i podwyższenia jej poziomu we krwi obwodowej. Początkowo hiperglikemia powoduje kompensacyjny wzrost uwalniania insuliny z komórek trzustkowych, co w dłuższej perspektywie prowadzi do ich częściowej dysfunkcji oraz obniżenia zdolności wydzielniczej. W przeciwieństwie do T1DM, u większości chorych z T2DM zazwyczaj obserwuje się szczytkową aktywność wydzielniczą komórek beta trzustki. [1]

Oprócz zmniejszonego wychwytu glukozy w mięśniach i wątrobie do rozwoju hiperglikemii przyczyniają się także defekty patofizjologiczne w innych narządach. Za jedną z przyczyn insulinooporności na poziomie komórkowym uważa się nadprodukcję wolnych kwasów tłuszczowych przez insulinooporne adipocyty, co stymuluje glukoneogenezę oraz pobudza trzustkę do zwiększenia produkcji insuliny, przyspieszając tym samym degradację jej komórek. [1, 12] Inny mechanizm sprzyjający rozwojowi i utrzymaniu hiperglikemii dotyczy zaburzeń wydzielania hormonów

inkretynowych w przewodzie pokarmowym. W badaniach wykazano, że u chorych na T2DM dochodzi do zmniejszenia sekrecji hormonu GLP-1, co w konsekwencji powoduje zmniejszone wydzielanie insuliny w okresie poposiłkowym i zwiększenie aktywności glukagonu. [12, 13] U pacjentów z cukrzycą dochodzi więc do szeregu zaburzeń metabolicznych, które skutkują patologicznym wzrostem poziomu glukozy we krwi. Nadmiar glukozy nie jest usuwany z organizmu wraz z moczem z powodu resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Wchłanianie zwrotne glukozy odbywa się w nerkach przez cały czas, niezależnie od istniejącej hiperglikemii, dzięki aktywności transportera sodowo-glukozowego SGLT-2.

Uważa się, iż uwarunkowania genetyczne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia T2DM, jednakże głównymi czynnikami predysponującymi do rozwoju tej jednostki chorobowej są czynniki **środowiskowe**, do których należą: otyłość, niska aktywność fizyczna oraz złe nawyki żywieniowe. [1] Ryzyko rozwoju T2DM zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (*body mass index*; BMI) oraz stosunku obwodu talii do obwodu bioder (*waist-hip ratio*; WHR), przy czym szczególnie istotnym czynnikiem determinującym wystąpienie cukrzycy jest otyłość brzuszna (androidalna). [14] Otyłość oraz zmniejszona aktywność fizyczna to stany, które odpowiadają za rozwój insulinooporności powodującej znaczne obciążenie komórek β trzustki. [12, 15] Zazwyczaj w momencie diagnozy T2DM utrata funkcji komórek β sięga 50–80%. [12] Otyłość stanowi chorobę wg. międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 (kod E66). Najczęściej definiuje się ją, zgodnie z wytycznymi WHO, w oparciu o wartość BMI ≥ 30 kg/m². Dodatkowo, WHO zaproponowała klasyfikację pozwalającą na trzystopniową ocenę nasilenia otyłości w zależności od poziomu BMI, zgodnie z którą otyłość klasy I diagnozuje się u chorych z BMI poniżej 35 kg/m², klasy II u osób z BMI w zakresie od 35,0 do 39,9 kg/m² oraz klasy III u osób z BMI ≥ 40 kg/m² (Tabela 1). [16]

Tabela 1.
Międzynarodowa klasyfikacja masy ciała

Klasyfikacja	Zakres BMI (kg/m ²)	
Niedowaga	<18,50	
Prawidłowa masa ciała	18,50-24,99	
Nadwaga	$\geq 25,00$	
Otyłość	klasa I	30,00-34,99
	klasa II	35,00-39,99
	klasa III	$\geq 40,00$

Wyniki 10-letniego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w grupie 77 690 dorosłych kobiet oraz 46 060 mężczyzn wykazały silny związek pomiędzy poziomem otyłości oraz prawdopodobieństwem wystąpienia T2DM oraz nadciśnienia tętniczego krwi. W porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała w podgrupie z otyłością klasy I stwierdzono istotny statystycznie, 10-krotny (w przypadku kobiet) oraz 11-krotny (u mężczyzn) wzrost szansy wystąpienia T2DM. Z kolei otyłość klasy II lub III wiązała się z 17-krotnym oraz 23-krotnym wzrostem szansy rozwoju T2DM,

odpowiedniu u kobiet oraz mężczyzn. W porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała otyłość wiązała się ze wzrostem szansy wystąpienia nadciśnienia tętniczego od 2,1 do 2,7 razy w przypadku otyłości klasy I oraz od 2,3 do 3,0 razy u osób z otyłością klas II lub III. [17] Badanie przeprowadzone w populacji polskiej wskazuje, iż zarówno otyłość jak i nadciśnienie stanowią poważny problem kliniczny u chorych z T2DM. Zgodnie z wynikami badania ankietowego ARETAEUS2 średni poziom BMI u 1636 nowo zdiagnozowanych chorych z T2DM wynosił 29,9 kg/m², co wskazuje na znaczny odsetek pacjentów z otyłością. Z kolei nadciśnienie tętnicze zdiagnozowano u 80% ankietowanych. [18]

Otyłość i nadciśnienie u pacjentów z T2DM stanowią dodatkowe czynniki zwiększające ryzyko rozwoju powikłań cukrzycowych, w związku z czym ich kontrola, obok leczenia hipoglikemizującego została uwzględniona w celach leczenia przeciwcukrzycowego. [19] Wytoczne praktyki klinicznej podkreślają, iż modyfikacja stylu życia prowadząca do redukcji masy ciała stanowi niedzowny element postępowania przeciwcukrzycowego na każdym etapie leczenia. Związek otyłości z ryzykiem komplikacji cukrzycowych znalazł swoje odzwierciedlenie także w zaleceniach dotyczących farmakologicznej terapii przeciwcukrzycowej. Niektóre leki przeciwcukrzycowe mogą prowadzić do wzrostu masy ciała, stąd wytoczne u osób otyłych preferują zastosowania interwencji niewpływających na wzrost otyłości lub prowadzących wręcz do obniżenia masy ciała (Rozdz 2.7.2).

Wśród pozostałych czynników prowadzących do wzrostu zachorowalności na T2DM wymienia się również:

- wiek powyżej 45 lat,
- niską wagę urodzeniową,
- przebytą cukrzycę ciążową,
- urodzenie dziecka o masie >4 kg,
- dyslipidemię (stężenie cholesterolu frakcji HDL <35 mg/dl) i/lub wzrost stężenia triglicerydów (>250 mg/dl),
- zespół policystycznych jajników,
- stosowanie używek (papierosy, alkohol),
- stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidów, katecholamin, tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych, β-adrenolityków). [20, 21]

Dotąd nie opisano czynnika genetycznego odpowiedzialnego za rozwój T2DM, przy czym za istnieniem czynników genetycznych w rozwoju cukrzycy przemawia zwiększone ryzyko zachorowania wśród potomstwa osób z cukrzycą, zgodność występowania schorzenia u bliźniąt jednojajowych oraz wysoki odsetek osób chorych w wybranych grupach etnicznych. [22] Uważa się, iż do rozwoju insulinoporności przyczyniać się mogą mutacje genu kodującego receptor insulinowy lub polimorfizm genów kodujących mediatory wydzielane przez tkankę tłuszczową. [1]

2.4. Diagnostyka

Zgodnie z wytycznymi PTD i ADA podstawę rozpoznania cukrzycy stanowią pomiary poziomu glukozy we krwi. Wytyczne PTD dopuszczają diagnozę cukrzycy w oparciu o nieprawidłowości w odniesieniu do przynajmniej jednego z poniższych parametrów:

- **Glikemia przystodna**, tj.: stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl w przypadkowym oznaczeniu o dowolnej porze dnia, niezależnie od przyjmowanych posiłków, pod warunkiem występowania objawów hiperglikemii, tj.: wielomocz, osłabienie, wzmożone pragnienie;
- **Glikemia na czczo**, tj.: stężenie glukozy ≥ 125 mg/dl, co najmniej 8 godzin od ostatniego posiłku, przy czym w celu stwierdzenia cukrzycy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń;
- **Test OGTT**, stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl w 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy. [21]

Na podstawie wytycznych ADA dopuszczalne jest również rozpoznanie cukrzycy przez oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c), z użyciem metod certyfikowanych przez NGSP (ang. *National Glycohemoglobin Standardization Program*). [23] Biorąc pod uwagę brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną HbA1c dla populacji polskiej, PTD nie zaleca obecnie diagnozowania cukrzycy z użyciem tego testu. [21]

Ze względu na progresywny charakter choroby i konieczność monitorowania skuteczności aktualnej terapii, pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą wymagają stałej kontroli poziomu glikemii. [21] W tym celu PTD zaleca tzw. samokontrolę glikemii oraz oznaczanie HbA1c. Pierwsza z metod to oznaczanie poziomu cukru w pełnej krwi włośniczkowej, które pacjent wykonuje samodzielnie za pomocą glukometru. Częstość i pory oznaczeń dobierane są indywidualnie w zależności od postępu choroby i stosowanej terapii. Natomiast oznaczanie HbA1c pozwala na retrospektywną ocenę glikemii w przeciągu 3 miesięcy i zgodnie z zaleceniami PTD powinno być przeprowadzane raz do roku u pacjentów z kontrolowaną glikemią oraz raz na kwartał u pacjentów, u których założone cele terapii nie zostały osiągnięte lub nastąpiła zmiana terapii. [21]

2.5. Przebieg choroby

T2DM jest przewlekłą i postępującą chorobą, którą poprzedza okres bezobjawowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej wynikających ze stopniowo narastającej insulinooporności. [1, 20]

W początkowym etapie T2DM cechuje się przebiegiem pozornie bezobjawowym (około 50% przypadków) lub łagodnym. Do klasycznych objawów klinicznych, które mogą pojawić się dopiero przy przedłużającym się stanie podwyższenia poziomu glukozy we krwi, należą: senność, wielomocz, utrata masy ciała oraz zaburzenie koncentracji. Są to objawy bardzo niespecyficzne, które niejednokrotnie prowadzi do błędnej diagnozy lub ich wystąpienie tłumaczone jest przemęczeniem i stresem. Do typowych objawów cukrzycy należą również upośledzenie gojenia się ran, świąd skóry,

nadmierną potliwość, kurcze mięśni, a także stany zapalne narządów moczowo-płciowych czy zakażenia grzybicze lub bakteryjne. [1, 20]

W przypadku przedłużającego się stanu hiperglikemii, zwłaszcza przy nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej T2DM, dochodzi do rozwoju powikłań, które w zależności od czasu rozpoznania dzieli się na ostre i przewlekłe. [1] Niekiedy wystąpienie powikłań może poprzedzać rozpoznanie schorzenia podstawowego. [24]

2.5.1. Powikłania ostre

Ostre powikłania cukrzycy związane są z utrzymywaniem się znacznie podwyższonych wartości glikemii w krótkim czasie. Wysoki poziom glukozy we krwi oraz nagły niedobór insuliny w skrajnych przypadkach prowadzić może do zaburzeń metabolizmu, zachwiania równowagi kwasowo-zasadowej i gospodarki elektrolitowej organizmu, doprowadzając do rozwoju kwasicy mleczanowej, kwasicy i śpiączki ketonowej czy zespołu hiperglikemiczno-hiperosmolarnego. Są to stany związane z dużym odwodnieniem i spadkiem ciśnienia tętniczego, mogące prowadzić do śpiączki cukrzycowej. [1]

Problem rozwoju kwasicy i śpiączki ketonowej (śmiertelność około 5%) dotyczy głównie pacjentów z T1DM. Stan ten – nagłego bezwzględnego niedoboru insuliny – może wystąpić jednak u chorych z T2DM w wyniku przerwania lub błędów w insulinoterapii, ostrego stanu zapalnego oraz nadużywania alkoholu. Cechą charakterystyczną powikłania jest obecność ciał ketonowych w surowicy i moczu oraz nadmierne wytwarzanie glukozy w wątrobie. [1, 21]

Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny (ZHH) (śmiertelność około 15%) rozwija się najczęściej u osób w podeszłym wieku z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny. Charakteryzuje się znacznym odwodnieniem i często ostrą pozanerkową niewydolnością nerek. Kwasica mleczanowa może wystąpić natomiast u pacjentów chorych na cukrzycę ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, chorobami rozrostowymi, po spożyciu alkoholu etylowego lub po przyjęciu biguanidów lub salicylanów. Rozwija się wskutek beztlenowej przemiany glukozy i charakteryzuje się wysokim (>5 mmol/l) stężeniem kwasu mlekowego w osoczu. [1, 21, 25]

Do powikłań wczesnych zalicza się także hipoglikemię polekową (śmiertelność: 2–4% u osób leczonych insulinami). Jest to stan, gdy poziom glikemii osiąga wartości <3,0 mmol/l (55 mg/dl) najczęściej występujący w czasie zintensyfikowanej farmako- lub insulinoterapii. Dotyczy głównie osób starszych oraz chorych, ze współtowarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Najczęstszymi objawami są nudności, ból głowy, nadmierna potliwość, kołatanie serca, drżenia, głód oraz objawy neuroglikopenii (szczególnie u osób w podeszłym wieku). Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na:

- łagodną, kiedy chory sam potrafi przeciwdziałać objawom,
- ciężką, wymagającą pomocy drugiej osoby. [1, 19]

2.5.2. Powikłania przewlekłe

U chorych z długotrwałą, zwłaszcza niedostatecznie leczoną cukrzycą, rozwijają się zespoły przewlekłych powikłań. Ponieważ T2DM bardzo często rozpoznawana jest dopiero po kilku latach trwania, pacjenci z T2DM są szczególnie narażeni na ich wystąpienie. [1, 20, 25]

Podłożem wielu powikłań cukrzycy są postępujące zmiany naczyniowe, wśród których wyróżnia się powikłania mikronaczyniowe związane z patologią naczyń włosowatych oraz powikłania makronaczyniowe, w których dochodzi do zaburzeń większych naczyń krwionośnych. Do powikłań przewlekłych niezwiązanych z uszkodzeniem układu naczyniowego zalicza się natomiast zmiany skórne, spadek odporności, trudności w gojeniu się ran, niekorzystne zmiany metaboliczne manifestujące się m.in. podwyższonym poziomem cholesterolu, a także powikłania psychiatryczne. [1, 20, 24, 25]

Do powikłań mikronaczyniowych dochodzi w wyniku zaburzeń czynnościowych i strukturalnych kapilar, prowadzących do upośledzenia przepływu krwi w łożysku naczyniowym, wzmożoną krzepliwość krwi, a w konsekwencji niedotlenienie i uszkodzenie okolicznych tkanek. Powikłania mikronaczyniowe związane z cukrzycą mogą dotyczyć prawie wszystkich struktur anatomicznych, przy czym najczęściej manifestują się w obrębie wzroku (np.: retinopatie), nerek (nefropatie) oraz tkanki nerwowej (neuropatie).

Częstość i nasilenie retinopatii wzrasta wraz z czasem trwania choroby i stopniem niewyrównania gospodarki węglowodanowej. Jej rozwojowi sprzyja także nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej. Może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. [1, 21] Objawy retinopatii w ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy wykazuje 27% chorych z T2DM. [8] Spośród pozasiatkówkowych powikłań największe znaczenie kliniczne mają natomiast zaćma cukrzycowa, jaskra wtórna i neuropatia w układzie wzrokowym. [21]

Niewyrównany poziom glikemii prowadzi również do postępującej choroby nerek, tzw. nefropatii cukrzycowej. W wyniku wzrostu ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego spowodowanego hiperglikemią dochodzi do zmian czynnościowych i strukturalnych w nerkach, objawiających się postępującym włóknieniem tkanki śródmiąższowej, co w konsekwencji prowadzi do niewydolności nerek. Początkowo cukrzycowe uszkodzenie nerek manifestuje się mikroalbuminurią, a w późniejszych fazach schorzenia dochodzi do nasilenia dysfunkcji nerek i zwiększenia ilości białek osoczowych wydalanych z moczem. [1, 25] W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy 10% chorych z T2DM wykazuje objawy nefropatii. [8]

Neuropatia cukrzycowa stanowi heterogeny zespół powikłań o złożonej patogenezie. W jej przebiegu dochodzi do pogarszania czynności włókien nerwowych na skutek działania czynników metabolicznych (hipoglikemii, stresu oksydacyjnego, niedoboru czynnika wzrostowego nerwów i jego receptora oraz innych czynników troficznych), naczyniowych (zmian reologicznych, miażdżycy, zmian w naczyniach odżywczych nerwów) oraz genetycznych. Częstość występowania neuropatii zwiększa

się wraz z wiekiem, czasem trwania choroby i niedostateczną kontrolą glikemii, jest także większa u osób płci męskiej, wysokich, z współwystępującym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami gospodarki lipidowej, a także u chorych nadużywających alkoholu i palących papierosy. [1, 21, 24] Neuropatia daje zróżnicowane objawy w zależności od tego, jakie grupy nerwów są zajęte (somatyczne/obwodowe lub autonomiczne). [1] W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy 27% chorych z T2DM wykazuje objawy neuropatii obwodowej, a 5% neuropatii autonomicznej. [8]

Konsekwencją zmian o charakterze neuropatycznym jest również zespół stopy cukrzycowej (ZSC), objawiający się nawracającymi zakażeniami i/lub trudno gojącymi się owrzodzeniami prowadzącymi do destrukcji tkanek głębokich stopy, w tym kości. Istotną rolę w rozwoju ZSC odgrywiają uszkodzenia nerwów obwodowych i/lub naczyń stopy. [21] ZSC jako jedno z najcięższych powikłań cukrzycowych odpowiada za największą liczbę hospitalizacji w powikłaniach cukrzycy oraz za 50–75% nieurazowych amputacji kończyn dolnych. [26] Ryzyko powstania owrzodzenia w ciągu całego życia chorego na cukrzycę wynosi 12–25%. [27] W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy u około 3% chorych z T2DM dochodzi do rozwoju ZSC. [8]

Powikłania makronaczyniowe spowodowane są zmianami miażdżycowymi rozwijającymi się w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic. W porównaniu z osobami bez podłoża cukrzycowego powikłania makronaczyniowe u chorych na T2DM mają nietypową lokalizację, rozsiały charakter i szerszy zasięg oraz mogą mieć gorsze rokowanie. [24] Do najczęstszych konsekwencji nieprawidłowego funkcjonowania większych naczyń krwionośnych należą choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, a także nadciśnienie tętnicze. [1] W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy u około 41% chorych z T2DM dochodzi do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, u 12% do chorób naczyniowych mózgu, a u 11% do chorób naczyń obwodowych. [8]

2.6. Rokowanie

T2DM przyczynia się do skrócenia średniej długości życia o 5–10 lat, przy czym bezpośrednią przyczynę przedwczesnych zgonów u pacjentów z T2DM stanowią powikłania naczyniowe. Dlatego też rokowania u pacjentów z cukrzycą zależą głównie od rozwoju powikłań oraz ich rodzaju. [1, 28]

Właściwa kontrola glikemii stanowi istotny czynnik rokowniczy u pacjentów z T2DM. [1] W badaniu UKPDS dowiedziono, że zmniejszenie poziomu HbA1c o 1% zmniejsza ryzyko zgonu z powodu powikłań cukrzycy o 21%, ryzyko zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, a także zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%. [29]

U pacjentów z HbA1c > 7% każdy jednostkowy przyrost HbA1c prowadził do wzrostu ryzyka rozwoju powikłań makronaczyniowych lub zgonu o 38%. Z kolei próg ryzyka w przypadku zdarzeń mikronaczyniowych wynosił dla HbA1c 6,5%, powyżej którego prawdopodobieństwo zdarzeń przy każdym jednostkowym wzroście poziomu HbA1c powiększało się o 40%. [30] Wzrost poziomu HbA1c

u osób poniżej zaobserwowanych progów nie był związany ze znamionym statystycznie wzrostem ryzyka ocenianych komplikacji.

2.7. Leczenie

Istnieje wiele dopuszczalnych modeli leczenia T2DM. Bardzo duże znaczenie dla skuteczności terapii ma zmiana stylu życia oraz określenie indywidualnych celów terapeutycznych, monitorowanie pacjenta, a w razie konieczności – intensyfikacja terapii w trakcie progresji choroby. Dąży się do wyrównania glikemii oraz zapobiegania rozwojowi powikłań. Preferowane w T2DM jest leczenie doustne lub insulinoterapia, przy czym terapia doustna związana jest z mniejszym ryzykiem rozwoju stanów niedocukrzenia. [1]

2.7.1. Cele terapeutyczne

Głównym celem leczenia T2DM jest utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy w surowicy krwi, ma to kluczowe znaczenie prewencyjne dla rozwoju makro- i mikronaczyniowych powikłań cukrzycy.

Zgodnie z wytycznymi PTD za

- **Kryterium ogólne** wyrównania gospodarki węglowodanowej przyjmuje się obniżenie poziomu HbA1c $\leq 7\%$;
- **Kryteria szczegółowe** uznaje się:
 - obniżenie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (w przypadku krótkotrwałej T2DM),
 - obniżenie poziomu HbA1c $\leq 8,0\%$ (u chorych >70 lat z długotrwałą cukrzycą i współistnieniem powikłań),
 - obniżenie poziomu HbA1c $\leq 6,1\%$ u kobiet w ciąży lub planujących ciążę.

Istotne jest także zachowanie optymalnego stężenia lipidów, optymalnych wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz utrzymanie właściwej masy ciała. Leczenie cukrzycy wymaga zastosowania kompleksowej terapii, wysoko zindywidualizowanej ze względu na postępujący rozwój choroby. [19]

Określając cele indywidualne, należy wziąć pod uwagę takie czynniki jak: wiek pacjenta, prognoza przeżycia, postawa pacjenta, występowanie powikłań itp. W skrajnych przypadkach należy złagodzić kryteria wyrównania do poziomu niewpływającego znacząco na pogorszenie jakości życia pacjenta. [1, 31]

2.7.2. Ogólne zasady postępowania terapeutycznego

Modyfikacja diety, stylu życia oraz zwiększenie stopnia aktywności fizycznej jest bezwzględny zaleceniem dla wszystkich pacjentów z cukrzycą na każdym etapie rozwoju choroby. Gdy terapia behawioralna nie przynosi pożądanych efektów, tzn. nie jest możliwa lub wystarczająca do osiągnięcia założonych celów, zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii. [19, 32, 33]. Lekiem najczęściej

wprowadzanym w inicjacji terapii jest pochodna biguanidu – **metformina** (MET). Wpływa ona na zahamowanie produkcji glukozy w wątrobie i nasilenie beztlenowej przemiany glukozy oraz zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. [1, 19] Zastosowanie MET pozwala na obniżenie HbA1c średnio o 1-2%, a także na uzyskanie poprawy profilu lipidowego, przynosząc szczególne korzyści kliniczne u pacjentów z nadwagą lub otyłych, u których zalecana jest jako terapia z wyboru. Przeciwwskazaniem do stosowania jest niewydolność wątroby, nerek i innych narządów. [19, 32–34]

W pierwszej linii terapii – gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania MET – zaleca się stosowanie leków doustnych z innej grupy, tj. pochodnych **sulfonylomocznika** (SU), **inhibitorów peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4)**, **inhibitorów kotransporterów glukozy-sodowych (SGLT-2)** lub **pioglitazonu - stanowiącego pochodną tiazolidynedionu (TZD)**. [19] Spośród wymienionych preparatów u osób otyłych, z dużym ryzykiem wystąpienia stanów hipoglikemii zaleca się w pierwszej kolejności leki z grupy DPP-4, które wpływają na zwiększone wydzielanie insuliny przez aktywację ścieżki inkretynowej lub inhibitory SGLT-2 prowadzące do indukcji cukromoczu poprzez selektywną inhibicję kotransportera sodowo-glukozowego, co w efekcie prowadzi do hamowania reabsorpcji glukozy w cewkach nerkowych. [19] Spodziewane obniżenie glikemii w przypadku stosowania DPP-4 wynosi około 0,5–1%, natomiast w przypadku leków z grupy inhibitorów SGLT-2 kształtuje się w przedziale 1,0-1,5%. [19, 34] Inhibitory SGLT-2 poza działaniem hipoglikemizującym znacząco wpływają także na utratę wagi, a także pozwalają na redukcję ciśnienia tętniczego krwi. [32]

Gdy stosowana monoterapia nie jest wystarczająca do osiągnięcia założonych celów leczenia zaleca się intensyfikację terapii hipoglikemizującej przez dodanie do MET (lub do innego leku, którego podawanie rozpoczęto w I linii leczenia) preparatu o odmiennym mechanizmie działania. [19] W tym wypadku oprócz wyżej wymienionych grup dopuszcza się włączenie **akarbozy**, leku z grupy doustnych inhibitorów α -glukozydazy [31, 33, 34]. U osób otyłych oprócz leków doustnych można rozważyć **agonistów receptora GLP-1**, podawanych w formie iniekcji. [21] Przeciwwskazaniem do ich stosowania są jednak neuropatia żołądkowo-jelitowa, brak rezerw komórek β trzustki i zaburzenia pracy nerek. [32]

W przypadku dalszego rozwoju choroby, u osób z suboptymalną kontrolą glikemii pomimo terapii dwulekowej wytyczne zalecają trójlekową terapię skojarzoną z wykorzystaniem metforminy oraz dwóch dodatkowych leków o odmiennym mechanizmie działania. Alternatywnym sposobem postępowania w tej grupie chorych jest włączenie insulinoterapii do dotychczas stosowanego leczenia hipoglikemizującego. [19] W zależności od stanu pacjenta, diety i aktywności fizycznej stosuje się różne typy insulinoterapii, przy czym zazwyczaj rozpoczyna się od insulinoterapii prostej, w ramach której wykorzystuje się preparaty o przedłużonym działaniu stosowane w 1-2 wstrzyknięciach na dobę i podawane łącznie z OAD. Zgodnie z zaleceniami klinicznymi PTD w ramach insulinoterapii prostej można wykorzystać zarówno ludzką insulinę izofanową o pośrednim okresie działania (NPH), jak i długodziałające analogi insuliny, tj. insulinę glarginę (IGlar) oraz insulinę detemir (IDet). [19] Dołączenie do terapii leku inkretynowego (lub inhibitora SGLT-2 lub pioglitazonu jest zalecaną metodą

intensyfikacji leczenia w przypadku, gdy insulinoterapia prosta w skojarzeniu z MET nie pozwala na uzyskanie właściwego poziomu wyrównania glikemicznego. [19] U osób ze współistniejącą otyłością wytyczne zalecają stosowanie insulinoterapii w skojarzeniu z MET lub akarbozą lub lekami inkretynowymi, lub z lekami z grupy inhibitorów SGLT-2. [19]

Opisane powyżej schematy postępowania klinicznego zalecane przez PTD mogą nie w pełni odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce z powodu ograniczonej dostępności leków hipoglikemicznych z grup inhibitorów SGLT-2, DPP-4 oraz GLP-1, co związane jest brakiem refundacji tych preparatów ze środków publicznych w Polsce. Analogicznie, ze względu na ograniczenia refundacyjne długodziałających analogów insuliny, w praktyce klinicznej terapię rozpoczyna się od insuliny NPH.

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 2

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu T2DM przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych działających na skale międzynarodową oraz wiodących agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 8 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym, w tym jedno opublikowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) dotyczące polskich standardów leczenia. Za aktualne uznano wytyczne opublikowane lub zaktualizowane po 2009 roku. Przy analizie wytycznych nie wzięto pod uwagę zaleceń formułowanych na szczeblach lokalnych (min. wytyczne publikowane przez szpitale lub inne lokalne towarzystwa). Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu T2DM

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie		
PTD Polskie Towarzystwo Diabetologiczne	2014	[19]
Wytyczne zagraniczne		
AACE <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	2013	[32]
ADA <i>American Diabetes Association</i>	2013	[23]
CDA <i>Canadian Diabetes Association</i>	2013	[33]
ADA/EASD <i>American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes</i>	2012	[34]
IDF <i>International Diabetes Federation</i>	2005 (2012)	[35]
SIGN <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	2010	[36]
NICE <i>National Institute for Clinical Excellence</i>	2009 (2010) ^a	[37]

a) Odnaleziono również informację, iż NICE jest w trakcie opracowywania nowych wytycznych praktyki klinicznej w T2DM. Planowane zakończenie prac – rok 2015.

Podstawowym celem postępowania terapeutycznego u chorych na T2DM jest redukcja ryzyka wystąpienia powikłań makro- i mikroangiopatycznych. [19, 23, 32–35] Cel ten należy realizować

poprzez uzyskanie wartości docelowych głównie w zakresie glikemii, ale także poprzez kontrolę ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. [19, 23, 32–35] Autorzy najnowszych odnalezionych wytycznych, podkreślają znaczenie daleko posuniętej indywidualizacji terapii, co skutkować ma zwiększonym stopniem stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich. U chorego na T2DM, podczas procesu określania celów i strategii terapeutycznej, należy uwzględnić szereg czynników, w tym: postawę pacjenta, wiek, wagę, występowanie istotnych chorób towarzyszących i/lub powikłań naczyniowych, czas trwania choroby, ryzyko wystąpienia hipoglikemii, oczekiwaną długość życia oraz koszty terapii. [19, 23, 32–35]

Ogólnym celem leczenia jest dążenie do wyrównania glikemii i utrzymanie HbA_{1c} na poziomie 6,5–7%, należy go jednak korygować indywidualnie w oparciu o wcześniej wymienione czynniki (Tabela 3). [19, 23, 32–37]

Tabela 3.
Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej wyrażone w postaci poziomu HbA_{1c} wg PTD [19]

≤6,1%	≤6,5%	≤7%	≤8%
Kobiety planujące ciążę lub będące w ciąży	Krótkotrwała T2DM oraz dzieci i młodzież	Kryterium ogólne Większość pacjentów z T2DM	Osoby starsze (>70 rż.) z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat), ze współistniejącymi powikłaniami makroangiopatycznymi

W przypadku, gdy na danym etapie terapii pacjent nie osiąga docelowej wartości HbA_{1c} istnieje konieczność przejścia do kolejnej fazy leczenia. Ocenę skuteczności podejmowanych działań terapeutycznych przeprowadza się co 2–6 miesięcy. [19, 23, 32–37]

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej na świecie

Niezależnie od etapu terapii u wszystkich pacjentów zaleca się modyfikację diety i stylu życia. Zdrowe zrównoważone odżywianie, ćwiczenia fizyczne i odpowiednia edukacja powinny stanowić podstawę każdego programu leczenia T2DM. [23, 32–37]

Według AACE, ADA i ADA/EASD rozpoznanie T2DM stanowi podstawę do rozpoczęcia postępowania farmakologicznego, niezależnie od zaleceń modyfikacji trybu życia. [23, 32, 34] Wyjątkiem, według ADA/EASD mogą być silnie zmotywowani pacjenci, u których poziom HbA_{1c} jest zbliżony do normalnego. W takich przypadkach lekarz może wydać odpowiednie zalecenia behawioralne i obserwować pacjenta przez 3–6 miesięcy. [34] Jak najszybsze włączenie farmakoterapii zalecane jest natomiast przez SIGN i NICE u osób otyłych lub z nadwagą. [36, 37]

Wytyczne opracowane przez **NICE**, **SIGN** oraz **IDF** przedstawiają spójny algorytm terapeutyczny oparty na kolejnych etapach leczenia, który należy zastosować u każdego z pacjentów. [35–37] Wytyczne przedstawione przez **AACE**, **ADA**, **ADA/EASD**, **CDA** cechują się natomiast zdecydowanie bardziej zindywidualizowanym podejściem do terapii pacjenta z T2DM. Podkreśla się, iż wszystkie

decyzje dotyczące leczenia muszą być podejmowane wspólnie z pacjentem i muszą brać pod uwagę jego preferencje oraz potrzeby. Ze względu na postępujący charakter schorzenia oraz wysoki odsetek pacjentów zbyt późno diagnozowanych, chory może zostać włączony do algorytmu terapii na różnych jego etapach. Zależy to od wyjściowego poziomu HbA1c. [23, 32–34] Dodatkowo algorytm zaproponowany w roku 2013 przez **AACE** jako jedyny określa kolejność w jakiej powinno rozpatrywać się wybór leków w terapii pacjenta, w dużej mierze opierając się na ich profilu bezpieczeństwa. Jako jedyny uwzględnia też rekomendacje dla leków z grupy inhibitorów SGLT-2 oraz poddaje w wątpliwość zasadność podawania SU lub glinidów. [32]

Według najnowszych opracowań, leczenie farmakologiczne chorych o wyjściowym poziomie HbA1c < 9% rozpoczyna się od stosowania OAD. Wszystkie wytyczne jako opcję pierwszego wyboru wskazują MET. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji MET większość wytycznych zaleca terapię alternatywną z wykorzystaniem SU. [23, 33–37] W wytycznych IDF dopuszczone jest także stosowanie glinidów lub inhibitorów α -glukozydazy. [35] W opracowaniach ADA wskazuje się dodatkowo na możliwość zastąpienia MET przez TZD, leki inkretynowe (DPP-4, GLP-1) lub mniej popularne kolesewel lub bromokryptynę. [23, 34] Według AACE najlepszy zamiennik dla MET w monoterapii stanowią leki inkretynowe (DPP-4, GLP-1), w dalszej kolejności rozpatrywać można inhibitory α -glukozydazy, SGLT-2 lub TZD, a w ostateczności SU i glinidy. [32]

W przypadku przedłużającego się braku kontroli glikemii oraz u chorych z wyjściowym HbA1c 7,5%–8,9% (AACE), >8,5% (CDA) lub 9–10% (ADA) należy zintensyfikować terapię poprzez dodanie do MET drugiego leku o innym mechanizmie działania uwzględniając indywidualne problemy zdrowotne pacjenta. Do otrzymywanej terapii można dołączyć: SU lub leki inkretynowe (ADA, CDA, ADA/EASD, IDF, NICE, SIGN), TZD (IDF, NICE, SIGN), inhibitory α -glukozydazy (CDA, IDF) lub leki stosowane w leczeniu otyłości (CDA). [23, 33–37] Według opracowania AACE najlepszym wyborem będzie skojarzenie MET z lekami inkretynowymi (odpowiednio GLP-1 lub DPP-4), a w dalszej kolejności z TZD lub inhibitorami SGLT-2. [32]

W przypadku, gdy terapia dwulekowa nie przynosi oczekiwanych efektów, możliwe jest dodanie kolejnego leku z grupy wymienionej powyżej, przy czym jest to etap, który według większości wytycznych można pominąć i rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii. [23, 33–37]

W przypadku chorych z wyjściowym poziomem HbA1c \geq 9%, a szczególnie u osób z objawami hiperglikemii, wskazane jest natychmiastowe rozpoczęcie insulinoterapii, która w szczególnych przypadkach może stanowić także alternatywę dla postępowania dwulekowego. [23, 32, 34–36] Dodatkowo opracowanie CDA wskazuje na możliwość zastosowania czasowej insulinoterapii, a w przypadku ustabilizowania glikemii, ponowne przejście do terapii opartej na OAD (osoby z niedawno rozpoznaną cukrzycą oraz z objawami hiperglikemii z poziomem HbA1c \geq 8,5%, narażone na stres, lub u których konieczne jest przeprowadzenie zabiegu medycznego, oraz kobiet w ciąży). [33]

Docelowo wskazuje się, iż wielu pacjentów będzie wymagało leczenia insuliną w kombinacjach z innymi lekami. We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się zapoczątkowanie insulinoterapii

z wykorzystaniem insuliny bazalnej podawanej raz dziennie. W szczególnych przypadkach (głównie HbA1c \geq 9%) możliwe jest rozpoczęcie insulinoterapii bezpośrednio od mieszanek insulinowych. Wybór insuliny bazalnej powinien być zindywidualizowany. W sytuacji, gdy terapia insuliną bazalną w połączeniu z OAD przestaje zapewniać właściwą kontrolę glikemiczną, kolejny etap leczenia stanowi intensywna insulinoterapia polegająca na zastosowaniu insulin posiłkowych w połączeniu z insuliną bazalną. Mieszanki insulinowe, jeśli nie były wcześniej stosowane, również na tym etapie leczenia stanowią alternatywę dla intensywnej insulinoterapii. [23, 32–37]

3.2. Wytyczne praktyki klinicznej w Polsce

Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu T2DM zaproponowany w dokumencie PTD jest zbieżny ze standardami opracowanymi przez światowe organizacje.

Kluczowym elementem leczenia T2DM jest modyfikacja stylu życia, polegająca na zmianie nawyków żywieniowych (w tym ograniczeniu kaloryczności posiłków) oraz zwiększeniu aktywności fizycznej.

Pierwszym proponowanym etapem leczenia farmakologicznego jest monoterapia MET. W sytuacji braku tolerancji MET u osób bez nadwagi i z zachowaną funkcją komórek beta, możliwa jest terapia z wykorzystaniem SU. W przypadku nietolerancji MET u osób otyłych lub z dużym ryzykiem wystąpienia niedocukrzeń wytyczne zalecają stosowanie leków z grupy DPP-4 oraz inhibitorów SGLT-2. W przypadku przedłużającego się braku kontroli glikemii PTD zaleca zintensyfikowanie leczenia, poprzez wdrożenie nieinsulinowej terapii dwu- lub trójlekowej. Do przyjmowanej MET należy dołączyć leki z grupy SU, ewentualnie analog GLP-1, inhibitor DPP-4 lub inhibitor SGLT-2, lub TZD. Inhibitory α -glukozydazy mogą być rozpatrywane w terapii trójlekowej. Kluczowe jest zastosowanie kombinacji leków o odmiennych mechanizmach działania.

W przypadku, gdy docelowa wartość HbA1c nie jest osiągana pomimo terapii złożonej wytyczne zalecają wdrożenie insulinoterapii. Rozpoczęcie insulinoterapii jest także możliwe z pominięciem etapu leczenia złożonego, wytyczne nie precyzują jednak szczegółów takiego przejścia. PTD w pierwszej kolejności zaleca zastosowanie insulinoterapii prostej z wykorzystaniem insulin bazalnych, rekomendując w tym wskazaniu na jednym poziomie insulinę NPH oraz długodziałające analogi insuliny (LAAs), przy czym ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny. W wybranych przypadkach możliwe jest rozpoczęcie insulinoterapii od mieszanek insulinowych lub intensywnej insulinoterapii, która polega na zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby (połączenie insuliny bazalnej z posiłkowymi).

U osób poddanych insulinoterapii można stosować OAD w średnich dawkach. W przypadku osób otyłych zalecane jest jednoczesne podawanie MET, inhibitorów α -glukozydazy lub inhibitorów DPP-4 lub inhibitorów SGLT-2, zaś u osób ze znormalizowaną wagą ciała można rozważyć podawanie SU. [19]

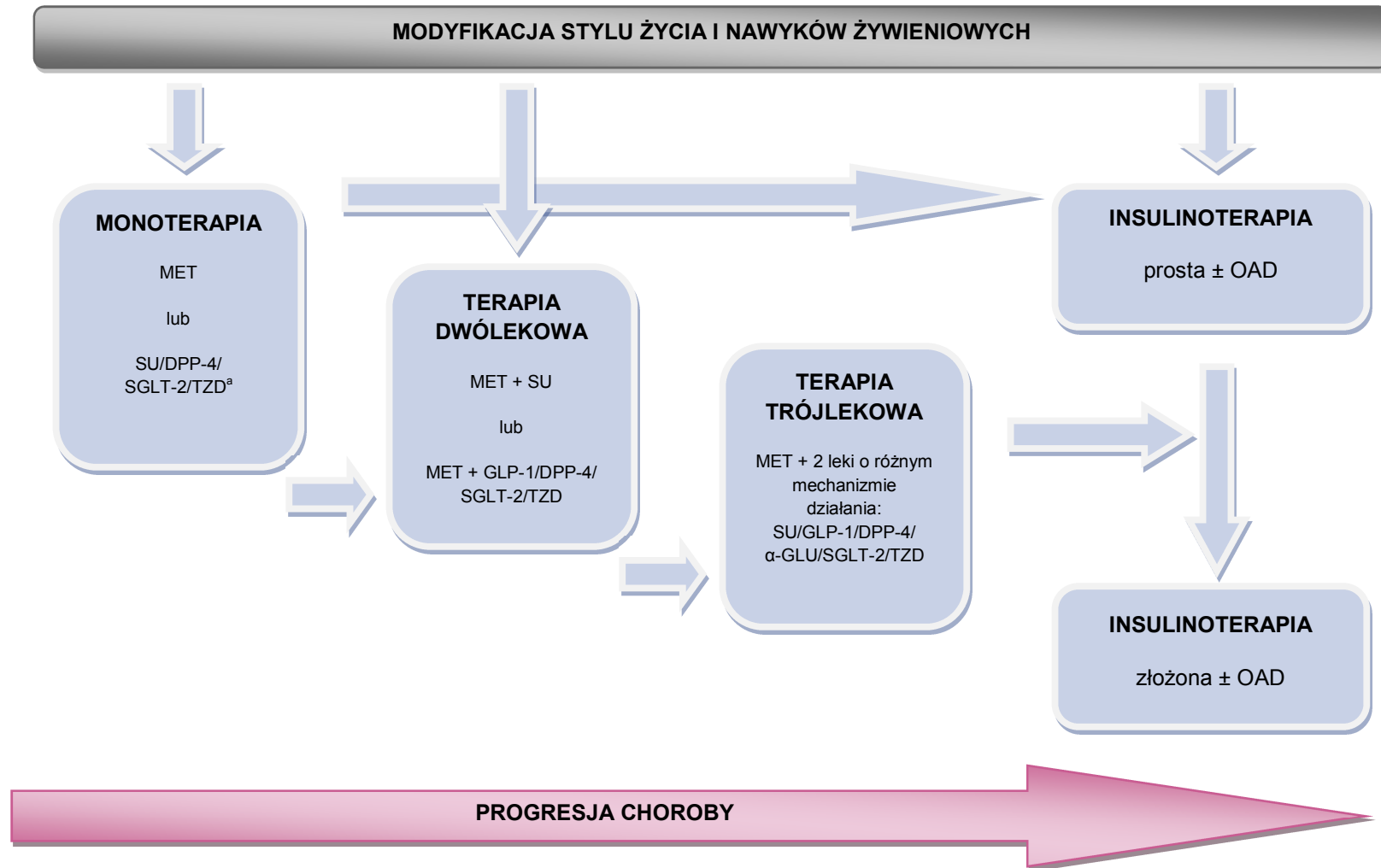
3.3. Podsumowanie wytycznych

Zgodnie z wytycznymi zawartymi w analizowanych opracowaniach rekomendowanym postępowaniem terapeutycznym w leczeniu T2DM jest:

- modyfikacja trybu życia i nawyków żywieniowych realizowana na każdym etapie leczenia,
- szeroko pojęta indywidualizacja przy planowaniu strategii terapeutycznej,
- włączenie nieinsulinowej terapii farmakologicznej, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb pacjenta oraz wyjściowego poziomu HbA1c:
 - monoterapii z zastosowaniem MET, jako optymalnego leku pierwszego rzutu,
 - terapii złożonej z dwóch leków o różnym mechanizmie działania, przy czym do najczęściej wymienianych należą MET i SU, a oprócz tego TZD, DPP-4, GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2,
 - terapii złożonej z trzech leków, polegającej na uzupełnieniu terapii dwulekowej o kolejny lek o odmiennym mechanizmie działania (np. DPP-4, GLP-1, inhibitor α -glukozydazy oraz inhibitor SGLT-2),
- włączenie insulinoterapii (gdy wcześniejsza terapia OAD przestaje zapewniać kontrolę glikemii), najczęściej w formie insulinoterapii prostej polegającej na dodaniu do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego preparatu insuliny bazalnej, tj. insuliny NPH lub LAAs.

Poniżej przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu T2DM (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat postępowania terapeutycznego w T2DM (opracowanie własne)



a) rekomendowane w przypadku nietolerancji MET;

4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce z zakresu leczenia pacjentów z T2DM przedstawiono w oparciu o wyniki zgromadzone w ramach programu pilotażowego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (dane z lat 2006–2009) oraz o wyniki badań ARETAEUS1 (2009) i ARETAEUS2 (2012). [8, 18, 38]

4.1. Wyniki Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce [8]

Pilotażowy program Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce, został przeprowadzony w latach 2006–2009 i finansowany był z funduszy Ministerstwa Zdrowia. Celem projektu była ocena jakości opieki diabetologicznej w Polsce po kilku latach od przystąpienia Polski do Unii Europejskiej. Kwestionariusze dotyczące kluczowych danych pacjentów z cukrzycą wypełniane zostały przez lekarzy diabetologów z 39 różnych ośrodków diabetologicznych w Polsce.

W badaniu przeanalizowano dane 7606 pacjentów, z czego 6119 (80,5%) osób to chorzy z T2DM. Średni czas trwania T2DM wynosił 9,7 lat. Potwierdzono obserwacje pochodzące z badań epidemiologicznych, że T2DM nieco częściej występuje u kobiet oraz u pacjentów w wieku starszym. Średnia wartość BMI wynosiła 31,3 kg/m², co klasyfikuje pacjentów z T2DM w grupie osób otyłych. Średni poziom HbA1c u chorych z T2DM wynosił 7,25%, a odsetek pacjentów, spełniających kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej, tj. utrzymujący HbA1c na poziomie ≤ 7% wynosił odpowiednio 52,1%. Szczegółową charakterystykę pacjentów z T2DM uwzględnionych w rejestrze przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów z T2DM w Polsce na podstawie Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę (2006–2009)

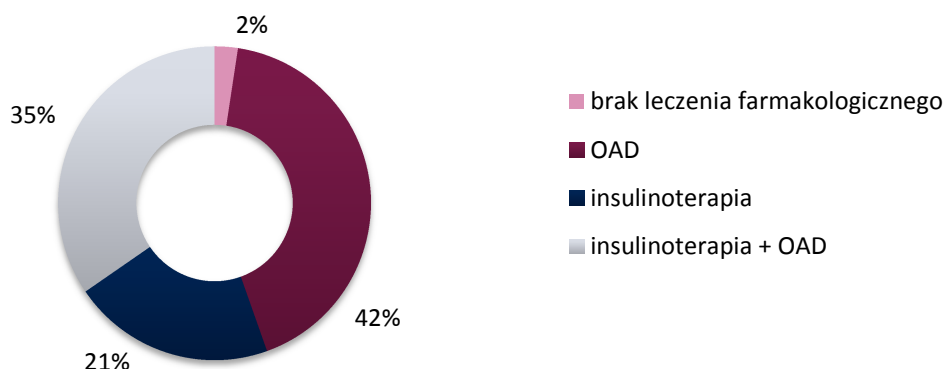
Parametr	Wartość
Odsetek mężczyzn [%]	44,6
Średnie BMI [kg/m ²]	31,3
Średni wiek pacjentów [lata]	63,8
Średni czas trwania choroby [lata]	9,7
Średni poziom HbA1c [%]	7,25
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 7% [%]	52,1
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 6,5% [%]	32,8

Wśród pacjentów z T2DM do najczęstszych powikłań mikronaczyniowych należały neuropatia obwodowa (27,1% chorych) oraz retinopatia cukrzycowa (26,6%), z kolei najczęstszym powikłaniem makronaczyniowym była choroba niedokrwienna serca (41%).

W ramach rejestru zbierano również dane dotyczące rodzaju leczenia farmakologicznego stosowanego w cukrzycy. W grupie pacjentów z T2DM leczenia farmakologicznego nie stosowało 2,4% chorych, 42,2% stosowało OAD. U 20,9% pacjentów stosowano natomiast insulinoterapię jako monoterapię, a u 34,6% insulinoterapię w skojarzeniu z OAD (Wykres 2).

Wykres 2.

Rodzaj leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z T2DM w Polsce na podstawie Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę (2006–2009)



Wśród chorych przyjmujących wyłącznie OAD, najczęściej stosowanym schematem terapeutycznym była terapia złożona z MET i SU, którą przyjmowało 48,2% pacjentów spośród stosujących OAD. W monoterapii najczęściej podawano MET (10,7% chorych) oraz SU (6,9% chorych). Pozostałe schematy złożone, w tym terapia trójlekowa, występowały zdecydowanie rzadziej (Tabela 5).

W insulinoterapii najczęściej stosowanym schematem leczenia kombinacyjnego była insulina w skojarzeniu z MET (20,3%), a w następnej kolejności insulina dodana do SU i MET (6,9%) (

Tabela 5.

Udziały poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu T2DM w Polsce na podstawie Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę (2006–2009)

Terapia	Udział
Nieinsulinowa terapia farmakologiczna	
monoterapia MET	10,7%
monoterapia SU	6,9%
monoterapia α -glukozydazą	0,6%
MET + SU	20,3%
SU + α -glukozydaza	1,4%
MET + α -glukozydaza	0,6%
MET +SU + α -glukozydaza	1,7%
Inne terapie skojarzone	0,2%
Insulinoterapia	

Terapia	Udział
Insulina	20,9%
Insulina + MET	20,3%
Insulina + SU	3,0%
Insulina + α -glukozydaza	1,9%
Insulina + SU + MET	6,9%
Insulina + MET + α -glukozydaza	1,4%
Insulina + SU + α -glukozydaza	0,7%
Insulina + SU + MET + α -glukozydaza	0,5%

Zebrane dane pozwalają stwierdzić, iż najczęściej stosowanym lekiem w terapii T2DM jest MET – stosowana w różnych schematach u 62% pacjentów., Jest to zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, gdzie MET pozostaje optymalnym lekiem pierwszego rzutu, oraz której stosowanie kontynuowane jest niezależnie od etapu leczenia. Drugą popularną opcje stanowi terapia z zastosowaniem SU (41,3% chorych). Pozostałe grupy leków w latach 2006-2009 były rozpowszechnione w niewielkim stopniu, co wynika z braku refundacji tych preparatów (Tabela 6).

Tabela 6.
Odszetek pacjentów z T2DM stosujących poszczególne leki nieinsulinowe oraz insuliny na podstawie Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę (2006–2009)

Terapia	Odszetek pacjentów [%]
OAD \pm insulinoterapia	
MET	62,4%
SU	41,3%
Inhibitory α -glukozydazy	8,6%
TZD	0,02%
Glinidy	0,0%
Agoniści receptora GLP-1	0,03%
Inhibitory DPP-4	0,16%
Insulinoterapia	
Krótkodziałająca insulina ludzka	10,0%
Szybkodziałające analogi insuliny	9,0%
Insulina NPH	16,7%
Długodziałające analogi insuliny	2,0%
Mieszanki insuliny ludzkiej	21,6%
Mieszanki analogów insuliny	16,3%

4.2. Wyniki badań ARETAEUS1 i ARETAEUS2 [18, 38]

Badania ARETAEUS1 i ARETAEUS2 przeprowadzone zostały odpowiednio w 2009 oraz 2012 roku. Są to badania przekrojowe, oparte na danych ankietowych. Celem tych badań była ocena opieki diabetologicznej oferowanej pacjentom z T2DM oraz ocena stopnia kontroli glikemii w odniesieniu do wytycznych praktyki klinicznej aktualnych na rok badania. W obu pracach obserwacją objęto dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną T2DM, tj. do 2 lat od momentu rozpoznania choroby, którzy byli leczeni w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub opieki specjalistycznej.

W badaniu ARETAEUS1 przeanalizowano dane 1714 pacjentów, zebrane od 333 lekarzy: diabetologów oraz internistów i specjalistów medycyny rodzinnej. Badanie ARETAEUS2 uwzględniało analizę danych dla 1636 chorych, zebranych od 331 lekarzy z całej Polski.

W obu badaniach średni czas trwania T2DM był zbliżony i wynosił odpowiednio 9,8 mies. oraz 13 mies. Średnia wieku analizowanych pacjentów wynosiła 60–61 lat. Pacjenci nowo zdiagnozowani, według danych z obu badań ARETAEUS, należeli do grupy osób z nadwagą lub otyłych. Mediana poziomu HbA1c była niższa w roku 2012 w stosunku do roku 2009 (6,8% vs 7,1%). Podobnie, w badaniu ARETAEUS2 większy odsetek pacjentów osiągał kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej tj. HbA1c na poziomie $\leq 7\%$ (61,1% vs 49,6%) i $\leq 6,5\%$ (37% vs 28,9%). Szczegółową charakterystykę pacjentów z T2DM uwzględnionych w obu badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Charakterystyka pacjentów z T2DM w Polsce na podstawie badań ARETAEUS1 i ARETAEUS2

Parametr	ARETAEUS1	ARETAEUS2
Odsetek mężczyzn [%]	50	44,8
Średnie BMI [kg/m ²]	30,6	29,9
Średni wiek pacjentów [lata]	60	60,9
Średni czas trwania choroby [mies.]	9,8	13
Mediana poziomu HbA1c [%]	7,1	6,8
Odsetek pacjentów z HbA1c <7% [%]	49,6	61,1
Odsetek pacjentów z HbA1c <6,5% [%]	28,9	37

Wśród pacjentów z nowo rozpoznaną T2DM do najczęstszych powikłań raportowanych w obu badaniach należała retinopatia cukrzycowa (17,2% i 11,5%) oraz neuropatia obwodowa (po 7% w obu badaniach). Rozwój stopy cukrzycowej rozpoznano z kolei u niecałych 2% pacjentów z grupy ARETAEUS1 oraz u 3% z badanych w próbie ARETAEUS2.

W ramach ankiet zbierano również dane dotyczące rodzaju leczenia farmakologicznego stosowanego w T2DM. Zestawiając wyniki obu badań zaobserwowano, iż w roku 2012 więcej pacjentów z nowo rozpoznaną T2DM stosuje MET w monoterapii (42,3% vs 31,7%), natomiast zauważalnie spada

stosowanie SU (9,4% vs 19%). W podgrupie pacjentów z nieprawidłową wagą, tendencje te rysują się jeszcze silniej (Tabela 8). Według badania ARETAEUS2 u osób otyłych obecnie statystycznie rzadziej stosuje się SU w monoterapii oraz INS w monoterapii, zaś najczęściej podawana jest MET. Może być to odzwierciedleniem zaleceń towarzystw naukowych, które podkreślają znaczenie indywidualizacji leczenia i dopasowywania strategii terapeutycznych według potrzeb i problemów pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych mogących wystąpić przy podawaniu określonych leków.

Tabela 8.
Udziały poszczególnych leków doustnych stosowanych w leczeniu T2DM w Polsce na podstawie badań ARETAEUS1 i ARETAEUS2

Terapia	ARETAEUS1		ARETAEUS2	
	Ogółem	Nadwaga i otyłość	Ogółem	Nadwaga i otyłość
Nieinsulinowa terapia farmakologiczna				
monoterapia MET	31,7%	34%	42,3%	44%
monoterapia SU	19%	17%	9,4%	9%
MET + SU	26,2%	27%	24,4%	25%
MET + inny lek	2%	2%	3,4%	4%
SU + inny lek	1,1%	1%	1%	0,8%
Inne terapie skojarzone	4,8%	5%	5,4%	6%
Insulinoterapia				
Insulina	5,7%	4%	5,8%	4%
Insulina + MET	4,4%	5%	5,7%	6%
Insulina + SU	0,9%	1%	0,3%	0,2%

Zebrane dane w badaniu ARETAEUS2 pozwalają stwierdzić, iż najczęściej stosowanym lekiem w terapii nowo rozpoznanej T2DM jest MET – stosowana w różnych schematach u 80,5% pacjentów. Zgodne jest to z zaleceniami praktyki klinicznej, gdzie MET pozostaje wciąż optymalnym lekiem pierwszego rzutu, oraz której stosowanie kontynuowane jest niezależnie od etapu leczenia chorego. Drugą popularną opcję w warunkach polskich stanowią SU (39,9% chorych). Pozostałe grupy leków są stosowane znacznie rzadziej (Tabela 6), co wynika z ich właściwości farmakologicznych (inhibitory α -glukozydazy) lub braku refundacji (GLP-1, DPP-4).

Tabela 9.
Odsetek pacjentów z T2DM stosujących poszczególne leki nieinsulinowe oraz insuliny na podstawie badania ARETAEUS2

Terapia	Odsetek pacjentów [%]
OAD \pm insulinoterapia	
MET	80,5%
SU	39,9%

Terapia	Odsetek pacjentów [%]
Inhibitory α -glukozydazy	5,9%
Agoniści receptora GLP-1	0,6%
Inhibitory DPP-4	1,5%
Insulinoterapia	
Insulina	15,1%

5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów

5.1. Inhibitory SGLT-2

5.1.1. Kanagliflozyna – Invokana®

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny (kod ATC: A10BX11) [39]

Mechanizm działania: Kanagliflozyna (CANA) jest czynnym inhibitorem transportera SGLT-2 w kanalikach nerkowych, który odpowiedzialny jest za wchłanianie zwrotne glukozy w cewkach bliższych nefronu. U pacjentów z T2DM występuje zwiększone zwrotne wchłanianie glukozy, niezależnie od utrzymującego się stanu hiperglikemii. Hamowanie SGLT-2 przez CANA pozwala na zmniejszenie reabsorpcji przefiltrowanej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy, zwiększając tym samym wydzielenie glukozy z moczem. Jest to mechanizm niezależny od insuliny. [39]

Wskazania do stosowania: CANA wskazana jest do stosowania u pacjentów w wieku od 18 lat z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- monoterapia – gdy sama dieta oraz ćwiczenia fizyczne nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy
- leczenie skojarzone – z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię, w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii. [39]

Dawkowanie i schemat leczenia: Preparat w postaci doustnych tabletek należy przyjmować bezpośrednio przed pierwszym posiłkiem. Leczenie powinno rozpoczynać się od dawki 100 mg raz na dobę. U pacjentów dobrze tolerujących tę dawkę, którzy mają eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej) lub CrCl ≥ 60 ml/min (klirens kreatyniny) oraz wymagają lepszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 300 mg. [39]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [39]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii kanagliflozyną [39]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Kandydoza sromu i pochwy, hipoglikemia ^a	Zaparcie, pragnienie, nudności, wielomocz lub częstomocz, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądki i/lub napletka, dyslipidemia, zwiększony hematokryt	Odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, omdlenia, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, wysypka, pokrzywka, zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika, potasu, fosforanów we krwi

a) W skojarzeniu z INS lub SU.

Rejestracja: Preparat Invokana[®] został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 15.11.2013 roku. [39]

Refundacja: Obecnie preparat Invokana[®] nie jest refundowany w Polsce. [40, 41]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Invokana (Janssen-Cilag) [42]

5.1.2. Pozostałe preparaty z grupy inhibitorów SGLT-2

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny (kod ATC: A10BX09) [43]

Mechanizm działania: Dapagliflozyna (DAPA), selektywny inhibitor transportera SGLT-2 w nerkach, poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w filtracji kłębuszkowej, prowadząc jednocześnie do wydalania nadmiaru glukozy z moczem. Jest to mechanizm niezależny od wydzielania i działania insuliny.

Wskazania do stosowania: DAPA wskazana jest do stosowania u pacjentów w wieku od 18 lat z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- monoterapia – gdy sama dieta oraz ćwiczenia fizyczne nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować MET;
- leczenie skojarzone – z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię, w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii. [43]

Dawkowanie i schemat leczenia: Preparat w postaci doustnych tabletek można przyjmować niezależnie od posiłków, o dowolnej porze dnia. Zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. [43]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [43]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii dapagliflozyną [43]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Hipoglikemia^a	Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki, prąca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażeniu układu moczowego, ból pleców, dysuria, wielomocz, dyslipidemia, zwiększony hematokryt	Świąd sromu i pochwy, niedobór płynów i pragnienie, zaparcia, nadmierna potliwość, nykturia, zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika we krwi

a) w skojarzeniu z INS lub SU.

Rejestracja: Preparat Forxiga został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dniu 12.11.2012 roku. [43]

Refundacja: Obecnie preparat Forxiga nie jest w Polsce refundowany. [40, 41]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Forxiga (Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca) [42]

5.2. Pochodne sulfonilomocznika

Aktualnie w Polsce dostępne są cztery grupy leków będących pochodnymi sulfonilomocznika (SU) tj. glipizyd, glimepiryd, gliklazyd, glikwidon. Wszystkie preparaty należą do pochodnych drugiej generacji.

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonilomocznika (kod ATC: A10BB07 – glipizyd, A10BB12 – glimepiryd, A10BB09 – gliklazyd, A10BB08 – glikwidon). [44–47]

Mechanizm działania: Działanie leków z grupy SU polega głównie na stymulowaniu wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. SU wiążąc się z kanałami potasowymi zależnymi od ATP w błonie komórek β powodują ich zamknięcie i tym samym depolaryzację błony, co skutkuje zwiększonym napływem jonów wapnia do wnętrza komórki i uwolnieniem insuliny na drodze egzocytozy. [44–47] SU wykazują również działanie pozatrzustkowe. Glimepiryd i glikwidon zwiększają wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę oraz zmniejszają wychwytywanie insuliny w wątrobie poprzez zwiększenie liczby receptorów insulinowych oraz stymulację mechanizmu postreceptorowego, indukowanego przez insulinę. [45, 46] Dodatkowo, glimepiryd poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-bisfosforanu hamuje proces glukoneogenezy w wątrobie. [45] Gliklazyd zmniejsza ponadto ryzyko wystąpienia mikrozakrzepicy u chorych z T2DM, poprzez częściowe hamowanie agregacji i adhezji płytek krwi przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości markerów aktywacji płytek krwi. [47]

Wskazania do stosowania: Glipizyd, glimepiryd oraz gliklazyd przeznaczone są do leczenia T2DM u dorosłych w przypadkach, gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą diety, aktywności fizycznej i zmniejszenia masy ciała. [44, 45, 47] Glikwidon zalecany jest natomiast u osób w średnim wieku i starszych, kiedy przestrzeganie diety nie jest wystarczające do uregulowania metabolizmu węglowodanów. [46]

Dawkowanie i schemat leczenia: Sposób dawkowania i podawania zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). [44–47]

Tabela 12.
Dawkowanie i sposób podawania pochodnych sulfonilomocznika

	Glipizyd	Glimepiryd	Gliklazyd	Glikwidon
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa: 5 mg o.d. • dawka podtrzymująca: od 5 mg o.d. do 20 mg (w dawkach podzielonych) 	<ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa: 1 mg o.d. • dawka podtrzymująca: od 1 mg o.d. do 4 mg o.d. 	<ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa: 30 mg o.d. • dawka podtrzymująca: od 30 mg o.d. do 120 mg o.d. 	<ul style="list-style-type: none"> • dawka początkowa: 15 mg o.d. • dawka podtrzymująca: od 15 mg o.d. do 120 mg (w dawkach podzielonych)
Sposób podania	Doustnie, na 30 min. przed posiłkiem, najlepiej śniadaniem	Doustnie, na krótko przed lub w trakcie śniadania	Doustnie, na początku posiłku, najlepiej podczas śniadania	Doustnie, na początku posiłku, najlepiej podczas śniadania

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub którąkolwiek substancje pomocniczą, T1DM, stan przedśpiaczkowy i śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa, ciężka niewydolność nerek lub wątroby, leczenie mykonazolem, laktacja. [44, 45, 47] Dodatkowo w przypadku glikwidonu do przeciwwskazań należą: resekcja trzustki, ciężkie zakażenia, planowany zabieg chirurgiczny, ostra przerywana porfiria. [46]

Działania niepożądane: najczęstszym ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działaniem niepożądanym występującym w leczeniu SU jest hipoglikemia. Do pozostałych (częstość: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) działań niepożądanych należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, zaparcia, biegunki), przemijające skórne reakcje alergiczne oraz bóle lub zawroty głowy. [44–47]

Rejestracja: Preparat Glurenorm (glikwidon) pozwolenie na obrót otrzymał 16.04.1991 roku, zaś data ostatniego przedłużenia to 20.05.2005 roku. [46] Preparat Diabrezide (glikozyd) dopuszczono do obrotu dnia 09.06.1995 roku, a ostatnie przedłużenie wydano 29.06.2006 roku. [48] Preparat Glipizide BP (glipizyd) pozwolenie uzyskał 30.09.1998 roku, zaś data ostatniego przedłużenia to 06.10.2003 roku. [44] Dnia 01.10.2006 roku dopuszczono do obrotu na terenie UE preparat Daril (glimepiryd). [45]

Refundacja: Obecnie w Polsce na liście leków refundowanych znajdują się preparaty zawierające glipizyd, glimepiryd oraz gliklazyd. Glikwidon nie jest objęty refundacją (Tabela 13). [40, 41]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: W tabeli poniżej zestawiono preparaty dostępne na terenie Polski (Tabela 13).

Tabela 13.
Pochodne sulfonilomocznika dopuszczone do obrotu w Polsce [42]

Preparat	Pochodna sulfonilomocznika	Status refundacyjny	Wytwórca
Antidiab	glipizyd	Brak refundacji	KRKA
Glibenese GITS		Brak refundacji	Pfizer

Preparat	Pochodna sulfonylomocznika	Status refundacyjny	Wytwórca
Glipizide BP		Refundowane	Galena
Amaryl 1/2/3/4 Glimepiride Andissa		Refundowane Amaryl 1/2/3/4	Sanofi Aventis
Avaron		Refundowane	Bioton
Diaril		Refundowane	Biofarm
Glemid		Brak refundacji	EGIS Pharmaceuticalis
Glibetic 1/2/3/4		Refundowane	Polpharma
Glibezid 4/6		Brak refundacji	Jelfa
Glidiamid		Refundowane	ICN Polfa Rzeszów
Glimegamma		Brak refundacji	Woerwag Pharma
GlimeHexal 1/2/3/4/6 Glimesan 1/2/3		Refundowane GlimeHexal 1/2/3/4/6	Sandoz
Glimepiride 1A Pharma	glimepiryd	Brak refundacji	1A Pharma
Glimepiride Accord		Refundowane	Accord
Glimepiride Arrow		Brak refundacji	Arrow Poland
Glindia 2		Brak refundacji	Gedeon Richter
Glipid		Refundowane	Genexo
Glitoprel		Refundowane	Polfarmex SA
Lamar		Brak refundacji	Polfa Warszawa
Meglimid		Brak refundacji	KRKA
Melyd 1/2/3/4/6		Brak refundacji	Stada Arzneimittel
Pemidal		Refundowane	Polfa Pabianice
Synglic		Refundowane	SymPhar
Clazistada		Brak refundacji	Stada Arzneimittel
Diabezidium		Brak refundacji	Jelfa
Diabrezide		Refundowane	Molteni
Diagen		Refundowane	Generics
Diamicon Diaprel MR		Refundowane Diaprel MR	Les Laboratoires Servier
Diazidan	gliklazyd	Refundowane	ICN Polfa Rzeszów
Glazide		Brak refundacji	Galena
Gliclabare		Brak refundacji	Disphar International
Gliclada Gliclazide Krka		Refundowane Gliclada	KRKA
Gliclagamma MR		Brak refundacji	Woerwag Pharma
Gliclazide 1A Pharma		Brak refundacji	1A Pharma

Preparat	Pochodna sulfonilomocznika	Status refundacyjny	Wytwórca
Gliclazide Gentina Generics		Brak refundacji	Gentian Generics
Gliclazide Lupin		Brak refundacji	Lupin
Gliclazide Richter		Brak refundacji	Gedeon Richter
Glimatin SR		Brak refundacji	Polpharma
Glisan MR		Brak refundacji	Apotex Europe
Gluctam MR Glutam MR		Brak refundacji	EGIS Pharmaceuticallis
Glydium MR		Brak refundacji	AnPharm
Normodiab MR		Brak refundacji	Actavis Group
Salson		Brak refundacji	Sandoz
Symazide MR		Refundowane	SymPhar
Zeglidia		Brak refundacji	+Pharma Arzneimittel
Glurenorm	glikwidon	Brak refundacji	Boehringer Ingelheim

5.1. Agoniści GLP-1

W Polsce spośród antagonistów GLP-1 do obrotu dopuszczone zostały: eksenatyd (EXE), liraglutyd (LIR) oraz liksysenatyd (LYX). [42]

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu cukrzycy; inne leki zmniejszające poziom glukozy we krwi z wyjątkiem insuliny (kod ATC: A10BX04 – eksenatyd, A10BX07 – liraglutyd, A10BX10 – liksysenatyd). [49–51]

Mechanizm działania: Preparaty EXE, LIR i LYX są agonistami peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1). Ich działanie polega na swoistej interakcji z receptorami GLP-1, której wynikiem jest wzrost wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenylocyklicznego fosforanu. Leki z tej grupy w zależności od poziomu glukozy stymulują wydzielanie insuliny oraz zmniejszają nadmierne wydzielanie glukagonu. Tym samym – w przypadku nadmiernego stężenia glukozy – następuje stymulacja wydzielania insuliny oraz hamowanie glukagonu. W przypadku hipoglikemii, natomiast leki te hamują wydzielanie insuliny, jednocześnie nie zmieniając poziomu wydzielanego glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. [49–51]

Wskazania do stosowania:

EXE przeznaczony jest do leczenia T2DM w skojarzeniu z: metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, tiazolidynodionami, metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, metforminą i tiazolidynodionami u dorosłych osób, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.

EXE jest również wskazany jako leczenie wspomagające terapię insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą lub bez metforminy i/lub pioglitazonem, u osób dorosłych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania tych leków. [49]

LIR zalecany jest w leczeniu T2DM u dorosłych, w celu uzyskania kontroli glikemii w skojarzeniu z:

- metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii,
- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub metforminą i tiazolidynedionem u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana pomimo zastosowania dwóch leków. [50]

LYX przeznaczony jest do leczenia T2DM u dorosłych pacjentów, w skojarzeniu z doustnymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy i/lub insuliną bazalną, w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii, gdy stosowanie tych leków razem z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii. [51]

Dawkowanie i schemat leczenia: Schematy dawkowania i podawania zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 14). [49–51]

Tabela 14.
Dawkowanie i sposób podawania preparatów z grupy agonistów GLP-1 dostępnych w Polsce

	Dawkowanie		Sposób podania
	dawka początkowa	dawka podtrzymująca	
EXE	5 µg BID. przez ≥1 mies.	10 µg BID	Iniekcje podskórne w brzuch, udo lub górną część ramienia, 60 min. przed porannym i wieczornym posiłkiem (lub dwoma głównymi posiłkami w ciągu dnia, z zachowaniem min. 6 godz. przerwy między nimi).
LIR	0,6 mg o.d. przez ≥1 tydz.	1,2 mg o.d. (w zależności od odpowiedzi po ≥1 tyg. dozwolone zwiększenie dawki do 1,8 mg o.d.)	Niezależna od posiłków iniekcje podskórne w okolicie brzucha, uda lub górnej części ramienia, w przybliżeniu o tej samej (wybranej przez pacjenta) porze dnia.
LYX	10 µg o.d. przez 14 dni	20 µg o.d.	Iniekcje podskórne w brzuch, udo lub ramię, 60 min. przed posiłkiem porannym lub wieczornym

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [49–51]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych mogących wystąpić podczas leczenia antagonistami GLP-1 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15). [49–51]

Tabela 15.
Zestawienie działań niepożądanych dla antagonistów GLP-1 dostępnych w Polsce

Schemat stosowania	Częstość występowania			
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	
EXE	Nudności, wymioty, biegunka, hipoglikemia ^a	Zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, niestrawność, ból brzucha, choroba refluksowa przełyku, wzdęcie brzucha, nadmierne pocenie się, uczucie roztrzęsienia, osłabienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie masy ciała	Zaburzenia smaku, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zaparcia, wzdęcia	
+ MET	Ból głowy, nudności, biegunka	Brak łaknienia, spadek apetytu, zawroty głowy, wymioty, dyspepsja, zapalenie żołądka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	
+ SU	x	Zapalenie nosogardzieli, hipoglikemia, brak łaknienia, nudności, biegunka, wymioty, dyspepsja, zaparcie, dolegliwości bólowe brzucha, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x	
LIR	+ MET + SU	Hipoglikemia, nudności, biegunka	Zapalenie oskrzeli, brak łaknienia, ból głowy, wymioty, dyspepsja, ból w górnej części brzucha, zaparcie, ból zębów	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	+ MET + ROS	Nudności, biegunka, wymioty	Zapalenie nosogardzieli, hipoglikemia, brak łaknienia, spadek apetytu, ból głowy, dyspepsja, zaparcie, nadmierna produkcja gazów jelitowych, wzdęcia brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	x
LYX	Hipoglikemia ^b , ból głowy, nudności, wymioty, biegunka	Grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie wirusowe, hipoglikemia ^c , zawroty głowy, senność, niestrawność, ból pleców, świąd w miejscu wstrzyknięcia	Reakcja anafilaktyczna, pokrzywka	

a) W terapii skojarzonej EXE + SU oraz EXE + MET + SU;

b) W terapii skojarzonej LYX + SU lub LYX + SU + INS;

c) W terapii skojarzonej LYX + MET.

Rejestracja: 20.11.2006 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu eksenatydu na terenie Unii Europejskiej, które odnowiono 20.11.2011 roku [49] Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu liraglutynu na terenie całej Unii Europejskiej wydano w dniu 30.06.2009 roku, natomiast data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla liksysenatydu to 01.02.2013 r. [51]

Refundacja: Żaden z wymienionych preparatów nie jest aktualnie refundowany w Polsce. [40, 41]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG (BYETTA – eksenatyd), Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG (Bydureon – eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu), Novo Nordisk A/S (Victoza – liraglutyn), Sanofi-Aventis (Lyxumia – liksysenatyd). [42]

5.2. Inhibitory DPP-4

Aktualnie w Polsce dopuszczenie do obrotu posiadają następujące inhibitory DPP-4: linagliptyna (LIN), saksagliptyna (SAX), sitagliptyna (SITA) oraz wildagliptyna (VLD). [42]

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4); (Kod ATC: A10BH01 – sitagliptyna, A10BH05 – linagliptyna, A10BH03 – saksagliptyna, A10BH02 – wildagliptyna). [52–56]

Mechanizm działania: LIN, SAX, SITA oraz VLD hamują aktywność enzymu dipeptydylopeptydazy 4, który bierze udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP (glukozozależnego peptydu insulinotropowego). GLP-1 i GIP stanowią część systemu endogennego, który uczestniczy w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Proces regulacji glukozy z udziałem GLP-1 i GIP polega na zwiększeniu biosyntezy insuliny i jej wydzielania z komórek β trzustki w przypadku prawidłowego lub podwyższonego poziomu glukozy we krwi. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki α trzustki. Wymienione hormony inkretynowe są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. Inhibitory DPP-4 wiążą się odwracalnie z enzymem DPP-4, co w efekcie prowadzi do zahamowania jego aktywności, czego następstwem jest zwiększenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie wydzielania glukagonu. [52–56]

Wskazania do stosowania:

SITA jest wskazana do stosowania u dorosłych z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii:

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

- agonistą receptora PPAR γ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

SITA jest także wskazana do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. [54, 55]

LIN jest wskazana w leczeniu T2DM w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

- w monoterapii:
 - u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek;
- w terapii skojarzonej:
 - z MET, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
 - w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
 - z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczający do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. [52]

SAX i VLD wskazane są w leczeniu T2DM u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat w celu poprawy kontroli glikemii:

- w monoterapii:
 - u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji
- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą, kiedy stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
 - pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie pochodnych sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe,
 - tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których właściwe jest stosowanie tiazolidynodionu;
- w trójskładnikowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy ich stosowanie w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

SAX i VLD wskazane są także do stosowania jako leki uzupełniające w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. [53, 56]

Dawkowanie i schemat leczenia: Inhibitory DPP-4 należy podawać doustnie, niezależnie od posiłku w następujących dawkach:

- SITA 100 mg o.d.;
- LIN 5 mg o.d.;
- SAX 5 mg o.d.;
- VLD 100 mg w 2 dawkach podzielonych
 - w przypadku terapii skojarzonej z SU: 50 mg o.d. rano. [44–48]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [52–56] W przypadku SAX również w razie nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów DPP-4 w wywiadzie, w tym obrzęk naczynioruchowy, reakcje lub wstrząs anafilaktyczny. [53]

Działania niepożądane: Zestawienie działań niepożądanych mogących wystąpić podczas leczenia inhibitorami DPP-4 przedstawiono poniżej (Tabela 16). [52–56]

Tabela 16.
Zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP-4

Schemat stosowania	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1000 do <1/100)	
monoterapia	SITA	X	Hipoglikemia, ból głowy, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zaparcia, zawroty głowy
	LIN	X	X	Zapalenie nosa i gardła, kaszel, zwiększona aktywność amylazy
	SAX	X	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	X
	VLD	X	Zawroty głowy	Hipoglikemia, ból głowy, obrzęk obwodowy, zaparcia, ból stawów
+ MET	SITA	X	Hipoglikemia, nudności, wzdęcia, wymioty	Senność, biegunka, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
	LIN	X	X	Zapalenie nosa i gardła, nadwrażliwość, kaszel
	SAX	X	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	X
	VLD	X	Hipoglikemia, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, nudności	Zmęczenie
+ SU	SITA	X	Hipoglikemia	X

Schemat stosowania	Częstość występowania			
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1000 do <1/100)	
	LIN	nd	nd	nd
	SAX	Hipoglikemia	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty	X
	VLD	X	Hipoglikemia, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie	Zaparcia
+ MET + SU	SITA	Hipoglikemia	Zaparcia	x
	LIN	Hipoglikemia	X	X
	SAX	bd	bd	bd
	VLD	X	Hipoglikemia, zawroty głowy, drżenie, nadmierne pocenie się, astenia	X
+ TZD	SITA	X	Hipoglikemia, wzdęcia, obrzęk obwodowy, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	X
	LIN	nd	nd	nd
	SAX	X	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle głowy, wymioty, obrzęki obwodowe	X
	VLD	X	Zwiększenie masy ciała, obrzęk obwodowy	Hipoglikemia, ból głowy, astenia
+ MET + TZD	SITA	X	Hipoglikemia, obrzęk obwodowy	X
	LIN	nd	nd	nd
	SAX	nd	nd	nd
	VLD	nd	nd	nd
Insulina ± MET	SITA	X	Hipoglikemia, ból głowy	Suchość w ustach, zaparcia
	LIN	x	x	Zapalenie nosa i gardła, kaszel, zapalenie trzustki, zaparcia
	SAX	bd	bd	bd
	VLD	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, bóle głowy, dreszcze, nudności, choroba refluksowa przełyku	X	Biegunka, wzdęcia

Rejestracja: Komisja Europejska dopuściła do obrotu sitagliptyny na terytorium Unii Europejskiej w dniu 21.03.2007 roku, a pozwolenie odnowiono w dniu 21.03.2012 roku. [54, 55] W przypadku wildagliptyny pierwsze pozwolenie wydane zostało dnia 26.09.2007 roku i zostało przedłużone dnia 26.09.2012 roku. [56] Z kolei saksagliptyna i linagliptyna zostały dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej odpowiednio dnia 01.10.2009 roku [53] oraz dnia 24.08.2011 roku [52]

Refundacja: Żaden z wymienionych inhibitorów DPP-4 nie jest aktualnie refundowany w Polsce. [40, 41]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Merck Sharp & Dohme. (sitagliptyna: Xelvia, Januvia, Ristaben, Tesavel), Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (linagliptyna: Trajenta), Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG (saksagliptyna: Onglyza), Novartis Europharm Limited (wildagliptyna: Galvus, Jalra, Xiliarx). [42]

5.3. Insulinoterapia prosta

5.3.1. Insuliny bazalne

W ramach insulinoterapii prostej najczęściej stosuje się izofanową insulinę ludzką o pośrednim okresie działania (NPH) lub analogi insuliny ludzkiej o przedłużonym działaniu (LAA).

5.3.1.1. Insulina NPH

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina ludzka (ATC: A10AC01). [57]

Mechanizm działania: Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwionego wychwytu glukozy w tkance tłuszczowej i komórkach mięśni, w których dochodzi do wiązania insuliny z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby. [57]

Wskazania do stosowania: Insulina NPH przeznaczona jest do leczenia cukrzycy. [57]

Dawkowanie i sposób podania: Dawkowanie insuliny NPH określa się w zależności od poziomu kontroli glikemii na indywidualne potrzeby pacjenta. Podaje się, że zapotrzebowanie dobowe wynosi od 0,3 do 1,0 j.m/kg/dobę. Insulina NPH może być podawana w monoterapii w ramach tzw. „insulinoterapii prostej” lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako insulina bazalna (wieczorne i/lub poranne wstrzyknięcie) z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. Preparat podaje się we wstrzyknięciach podskórnych w okolicę brzucha, udo, pośladek lub mięśnie naramienne. [57]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [57]

Działania niepożądane: Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się retinopatię cukrzycową, lipodystrofię, obrzęki, pokrzywki, wysypki i objawy w miejscu wstrzyknięcia. [57]

Rejestracja: Insulina NPH dostępna jest na rynku farmaceutycznym od wielu lat. Dopuszczenie do obrotu NPH podlegało regulacjom lokalnym, dodatkowo Komisja Europejska wydała pozwolenie (ważne na terenie całej Unii Europejskiej) na dopuszczenie do obrotu jednego z preparatów insuliny

NPH (Insulatard Penfill) w dniu 7 października 2002 roku, którego ostatnie przedłużenie zostało wydane 18.09.2007 roku. [57]

Refundacja: W wykazie leków refundowanych w Polsce znajdują się: Gensulin N, Humulin N, Insulatard Penfill, Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar, Polhumin N [40, 41]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Novo Nordisk A/S (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar), Bioton S.A. (Gensulin N), Lilly France S.A., Francja (Humulin N, Humulin N Pen), Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. (Polhumin N). [42]

5.3.1.2. Długodziałające analogi insuliny (LAA)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy: insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długodziałające (kod ATC: insulina glargine A10AE04, insulina detemir: A10AE05; insulina degludec: jeszcze nie przydzielony). [58–60]

Mechanizm działania: Mechanizm działania LAA jest analogiczny do insuliny ludzkiej – prowadzą one do zmniejszenia stężenia glukozy, we krwi. Metabolizm glukozy regulowany jest poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy w szczególności przez tkankę tłuszczową i mięśnie szkieletowe, a także przez hamowanie uwalniania glukozy z wątroby. Wymienione preparaty w przeciwieństwie do insuliny ludzkiej charakteryzują się bezszczytowym i stabilnym profilem działania, którego czas wynosi do 24 godzin. [58–60]

Wskazania do stosowania: IGLar i IDet są wskazane w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. [58, 59]

Dawkowanie i sposób podania: Dawka insuliny IGLar, IDet, IDeg określana jest indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Preparaty podaje się raz (IGLar, IDeg) lub dwa razy na dobę (IDet), we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki brzuszne, mięsień naramienny lub udo. [58–60]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [58–60]

Działania niepożądane: Najczęstszym ($\geq 1/10$) działaniem niepożądanym występującym w leczeniu wymienionymi insuliami długodziałającymi jest hipoglikemia. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują także reakcje w miejscu wstrzyknięcia, natomiast w przypadku IGLar również lipohypertrofia. [58–60]

Rejestracja: Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu IGLar na terytorium UE w dniu 09.06.2000 roku, po czym zostało ono przedłużone dnia 09.06.2010 roku. [58] W przypadku IDet pierwsze pozwolenie wydano dnia 01.06.2004 roku zaś odnowione zostało dnia

16.04.2009 roku. [59] Insulina degludec pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej UE uzyskała 21.01.2013 roku. [60]

Refundacja: Aktualnie w Polsce w wykazie leków refundowanych w leczeniu T2DM znajdują się insulina IGLar (Lantus) oraz IDet (Levemir). Wskazanie refundacyjne zostało ograniczone do grupy pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z poziomem HbA1c \geq 8% oraz pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH przez co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. [40, 41]

Wytwórcy i preparaty dopuszczone do obrotu w Polsce: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Lantus, Lantus: OptiClik, OptiSet, SoloStar, Optisulin Optisulin: OptiClik, OptiSet, SoloStar), Novo Nordisk A/S Novo Nordisk Production (Levemir, Levemir: Penfill, InnoLet, FlexPen, FlexTouch), NovoNordisk A/S (Tresiba). [42]

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było określenie ilości oraz jakości dostępnych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej CANA w terapii osób dorosłych z T2DM:

- po niepowodzeniu leczenia MET lub SU stosowanych w monoterapii,
- po niepowodzeniu nieinsulinowej terapii dwulekowej.

Wstępną analizę kliniczną oparto na wynikach pierwotnych prób klinicznych z randomizacją odnalezionych w wyniku przeszukania wybranych baz informacji medycznej (MEDLINE, clinicaltrials.gov). Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 28 listopada 2013 r.

6.2. Dostępne dowody naukowe dla kanagliflozyny

6.2.1. Populacja po niepowodzeniu monoterapii lekiem doustnym

Dla ocenianej interwencji (CANA) w terapii dodanej do MET u dorosłych pacjentów z T2DM, u których nie uzyskano prawidłowej kontroli glikemii pomimo stosowania wcześniejszej terapii MET zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT porównujące CANA + MET vs SU + MET (CANTATA-SU),
- 2 badania RCT, w których porównywano CANA + MET vs SITA + MET vs PLC + MET (CANTATA-D, Rosenstock 2012). [61–64]

Wszystkie prace zaprojektowano w charakterze zamkniętych, randomizowanych prób klinicznych w układzie grup równoległych, przy czym w badaniu CANTATA-D po upływie 26 tyg. terapii pacjenci z grupy PLC rozpoczęli przyjmowanie SITA. Głównym kryterium kwalifikacyjnym do badań była nieprawidłowa kontrola glikemii w trakcie monoterapii MET. Czas trwania T2DM oraz wyjściowy poziom HbA1c był zbliżony w poszczególnych pracach. Okres obserwacji w jednym z badań wynosił 52 tyg., podczas gdy w pozostałych był krótszy i wynosił 12–26 tyg. We wszystkich badaniach uwzględniono osobną analizę dla dawek 100 mg i 300 mg CANA, a dodatkowo w badaniu Rosenstock 2012, przeprowadzono analizę dla dawek 50mg i 200mg. We wszystkich pracach główną miarą skuteczności terapii była ocena kontroli glikemii wyrażona poziomem HbA1c. Podstawowe informacje dotyczące poszczególnych badań zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Charakterystyka badań dotyczących kanagliflozyny w populacji T2DM po niepowodzeniu monoterapii MET lub SU

Badanie	Porównanie	N	Czas trwania choroby [lata]	Okres obserwacji [tyg.]	Wyjściowy poziom HbA1c [%]	Ocena kontroli glikemii
CANTATA-SU	CANA vs SU w terapii dodanej do MET	1450	6,6	52	7,8	TAK (HbA1c)
CANTATA-D	CANA vs SITA vs PLC w terapii dodanej do MET	1284	6,9	26/52	7,9	TAK (HbA1c)
Rosenstock 2012	CANA vs SITA vs PLC w terapii dodanej do MET	451	6,0	12	7,75	TAK (HbA1c)

Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują, iż stosowanie CANA (niezależnie od podawanej dawki) w skojarzeniu z MET/SU w porównaniu do PLC pozwala na znamienne statystycznie obniżenie poziomu HbA1c, redukcję glikemii na czczo (FPG) oraz zmniejszenie masy ciała (Tabela 18).

CANA w podwójnej terapii z MET w dawce 100 mg pozwala uzyskać zmniejszenie poziomu HbA1c na porównywalnym poziomie, jak terapia skojarzona SU + MET oraz SITA + MET. Stosowanie dawki 300 mg pozwala na istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c niż w przypadku stosowania komparatorów. Dodatkowo, niezależnie od podawanej dawki, CANA przyczynia się do znaczącej redukcji masy ciała oraz poziomu glukozy na czczo w porównaniu do aktywnej kontroli, już po pierwszych 12 tyg. terapii. (Tabela 18).

Tabela 18.
Podsumowanie wyników skuteczności kanagliflozyny w populacji T2DM po niepowodzeniu w monoterapii MET lub SU

Dawka CANA	Oceniany punkt końcowy	OI [tyg.]	PLC + MET	SU + MET	SITA + MET
100	Redukcja poziomu HbA1c [%]	12	-0,51 [-0,80; -0,21]	–	-0,02 [-0,31; 0,27] ^a
		26	-0,62 [-0,76; -0,48]	–	0,03 ^b
		52	–	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,00 [-0,12; 0,12]
200	Redukcja poziomu HbA1c [%]	12	-0,54 [-0,84; -0,24]	–	0,04 [-0,20; 0,28] ^a
		12	-0,71 [-1,01; 0,40]	–	-0,18 [-0,41; 0,05] ^a
		26	-0,77 [-0,91; -0,64]	–	-0,12 ^b
300	Redukcja poziomu HbA1c [%]	52	–	-0,12 [-0,22; -0,02]	-0,15 [-0,27; -0,03]
		12	-1,4 [-1,98; -0,92]^a	–	-0,70 [-1,30; -0,10]^a
		26	-1,65 [-1,98; -1,32]	–	-0,40 ^b
100	Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	52	–	-0,33 [-0,6; -0,1]	-0,47 [-0,74; -0,21]
		12	-1,8 [-2,33; -1,27]^a	–	-0,80 [-1,50; -0,10]^a
		12	-1,8 [-2,32; -1,26]^a	–	-0,70 [-1,34; -0,06]^a
300	Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	12	-1,8 [-2,32; -1,26]^a	–	-0,70 [-1,34; -0,06]^a
		26	-2,2 [2,6; 1,9]	–	-0,98 ^b

Dawka CANA	Oceniany punkt końcowy	OI [tyg.]	PLC + MET	SU + MET	SITA + MET
		52	–	-0,51 [-0,7; -0,3]	-0,97 [-1,23; -0,71]
100	Zmiana masy ciała [%]	12	-1,5 [-2,5; -0,6]	–	-2,00 [-2,93; -1,07]^a
		26	-2,5 [-3,1; -1,9]	–	-2,50 ^b
		52	–	-4,4 [-4,8; -3,9]^c	-2,4 [-3,0; -1,8]
200		12	-1,6 [-2,6; -0,7]	–	-2,10 [-3,14; -1,06]^a
		12	-2,3 [-3,3; -1,4]	–	-2,80 [-3,81; -1,79]^a
300		26	-2,9 [-3,5; -2,3]	–	-3,00 ^b
		52	–	-4,7 [-5,2; -4,3]^c	-2,9 [-3,4; -2,3]

Wyniki przedstawiono jako LSMD [95%CI], chyba że zaznaczono inaczej.

a) WMD (95%CI);

b) LSMD obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95% CI);

c) Zmiana masy ciała [kg].

Niezależnie od przyjmowanej dawki CANA zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń grzybiczych w obrębie dróg moczowo-płciowych, natomiast nie stwierdzono różnic w porównaniu z interwencjami referencyjnymi w odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych (Tabela 19).

Tabela 19.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w populacji po niepowodzeniu monoterapii MET lub SU

Dawka CANA	Oceniany punkt końcowy	OI [tyg.]	PLC + MET	SU + MET	SITA + MET
100	AEs ogółem	12	1,17 [0,79; 1,74]	–	1,32 [0,87; 2,02]
		26	0,95 [0,66; 1,38]	–	1,33 [0,95; 1,87]
		52	–	0,94 [0,86; 1,03]	1,12 [1,02; 1,24] NNH = 12 [6, 91]
200		12	1,00 [0,66; 1,52]	–	1,13 [0,73; 1,76]
		12	1,02 [0,67; 1,55]	–	1,15 [0,74; 1,79]
300		26	0,78 [0,53; 1,15]	–	1,10 [0,77; 1,56]
		52	–	1,00 [0,92; 1,09]	0,97 [0,87; 1,08]
100	AEs prowadzące do utraty z badania	12	1,52 [0,26; 8,82]	–	7,11 [0,37; 134,90]
		52	–	0,89 [0,53; 1,51]	1,18 [0,62; 2,26]
200		12	0,50 [0,05; 5,38]	–	3,00 [0,12; 72,31]
		12	1,02 [0,15; 6,99]	–	5,08 [0,25; 103,72]
300		52	–	1,14 [0,69; 1,86]	0,75 [0,36; 1,56]
		12	1,02 [0,06; 15,89]	–	3,05 [0,13; 73,41]
100	SAEs	26	1,49 [0,49; 4,56]	–	1,49 [0,62; 3,61]
		52	–	0,61 [0,38; 1,01] NNT = 33 [17; 9363]	0,83 [0,42; 1,62]
200		12	1,00 [0,06; 15,65]	–	3,00 [0,12; 72,31]
		12	1,02 [0,06; 15,89]	–	3,05 [0,13; 73,41]
300		26	1,25 [0,40; 3,92]	–	1,25 [0,50; 3,12]

Dawka CANA	Oceniany punkt końcowy	OI [tyg.]	PLC + MET	SU + MET	SITA + MET
		52	–	0,66 [0,41; 1,07]	0,66 [0,32; 1,36]
100		12	0,51 [0,10; 2,68]	–	2,03 [0,19; 21,85]
		26	2,36 [0,82; 6,84]	–	1,57 [0,78; 3,20]
		52	–	1,41 [0,83; 2,39]	1,25 [0,74; 2,13]
200	Zakażenia dróg moczowych	12	1,50 [0,44; 5,07]	–	6,00 [0,74; 48,46] NNH = 13 [6; 2185]
		12	0,51 [0,10; 2,68]	–	2,03 [0,19; 21,85]
300		26	1,62 [0,54; 4,90]	–	1,08 [0,50; 2,34]
		52	–	1,40 [0,82; 2,38]	0,82 [0,46; 1,49]
100		12	6,03 [0,30; 120,75] ^a	–	4,06 [0,47; 35,37]
		52	–	5,36 [2,55; 11,29] NNH = 13 [9; 22]	4,40 [1,96; 9,87] NNH = 15 [10; 29]
200	Grzybica narządów płciowych ogółem	12	9,55 [0,53; 170,52] NNH = 8 [4; 671]^a	–	2,00 [0,19; 21,52]
		12	3,62 [0,15; 85,56] ^a	–	2,03 [0,19; 21,85]
300		52	–	6,71 [3,23; 13,94] NNH = 10 [8; 15]	3,42 [1,49; 7,84] NNH = 21 [13; 57]

a) analiza przeprowadzona jedynie w podgrupie kobiet; Wyniki przedstawiono jako RR [95%CI], chyba że zaznaczono inaczej.

6.2.2. Populacja po niepowodzeniu nieinsulinowej terapii dwulekowej

Dla ocenianej interwencji (CANA) w terapii dodanej do nieinsulinowej terapii dwulekowej u dorosłych pacjentów z T2DM, u których nie uzyskano prawidłowej kontroli glikemii zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT porównujące CANA + MET + SU vs PLC + MET + SU (CANTATA-MSU),
- 1 badanie RCT porównujące CANA + MET + SU vs SITA + MET + SU (CANTATA-D2)

Analiza metodyki wskazała, że prace zaprojektowano w charakterze zamkniętych, randomizowanych prób klinicznych w układzie grup równoległych. Głównym kryterium kwalifikacyjnym do badań była nieprawidłowa kontrola glikemii w trakcie nieinsulinowej dwulekowej terapii T2DM. Czas trwania T2DM oraz wyjściowy poziom HbA1c był bardzo zbliżony w poszczególnych pracach. Okres obserwacji był jednakowy (52 tyg.), przy czym już w połowie badania CANTATA-MSU został oceniony pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniu CANTATA D2 uwzględniono osobną analizę dla dawki 100mg i 300mg CANA. We wszystkich pracach oceniano skuteczność terapii, której główną miarę stanowi kontrola glikemii wyrażona stężeniem HbA1c. Podstawowe informacje dotyczące poszczególnych badań zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Charakterystyka badań dla T2DM w populacji po niepowodzeniu leczenia MET + SU

Badanie	Porównanie	N	Czas trwania choroby [lata]	Okres obserwacji [tyg.]	Wyjściowy poziom HbA1c [%]	Ocena kontroli glikemii
CANTATA-MSU	CANA vs PLC w terapii dodanej do MET+SU	469	9,6	26/52	8,1	TAK (HbA _{1c})
CANTATA-D2	CANA vs SITA w terapii dodanej do MET+SU	755	9,6	52	8,1	TAK (HbA _{1c})

Tabela 21.
Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej w populacji po niepowodzeniu nieinsulinowej terapii dwulekowej

Dawka CANA	Oceniany punkt końcowy	OI [tyg.]	PLC + MET + SU	SITA + MET + SU
100	Redukcja poziomu HbA1C [%]	26	-0,71 [-90; -0,52]	-
		52	-0,75 [-0,95; -0,55]	-
300		26	-0,92 [-1,11; -0,73]	-0,23 ^a
		52	-0,97 [-1,17; -0,77]	-0,37 [-0,50; -0,25]
100	Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	26	-1,24 [-1,75; -0,73]	-
		52	-1,60 [-2,10; -1,10]	-
300		26	-1,92 [-2,43; -1,41]	-0,97 ^a
		52	-2,10 [-2,60; -1,60]	-24,1 [-29,89; -18,24]
100	Zmiana masy ciała [kg]	26	-1,10 [-1,80; -0,30]	-
		52	-1,00 [-1,80; -0,20]	-
300		26	-1,70 [-2,50; -1,00]	-2,56 ^a
		52	-2,10 [-2,90; -1,20]	-2,4 p<0,001 ^b

Wyniki przedstawiono jako LSMD [95%CI], chyba że zaznaczono inaczej.

a) LSMD Obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95%CI);

b) Różnica raportowana w badaniu.

Jednocześnie wstępnej analizie poddano profil bezpieczeństwa CANA w terapii skojarzonej z nieinsulinową terapią dwulekową. Wyniki wskazują, iż CANA charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa zarówno do PLC, jak i aktywnego komparatora. Znamienne statystycznie częściej u pacjentów leczonych CANA w dawce 300mg (w skojarzeniu z MET i SU) w porównaniu do populacji leczonej z wykorzystaniem SITA dochodziło jednak do rozwoju zakażeń grzybiczych narządów płciowych. W tym schemacie leczenia zaobserwowano także nieznaczny wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie pacjentów leczonych CANA w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC (Tabela 22).

Tabela 22.
Podsumowanie wyników wstępnej analizy bezpieczeństwa w populacji po niepowodzeniu leczenia MET + SU w odniesieniu do ryzyka występowania działań niepożądanych

Dawka CANA	Oceniany punkt końcowy	OI [tyg]	PLC + MET + SU	SITA + MET + SU	
100	AEs ogółem	26	0,90 [0,75; 1,08]	–	
		52	0,95 [0,82; 1,10]	–	
300		26	0,98 [0,83; 1,16]	–	
		52	1,03 [0,89; 1,18]	0,99 [0,91; 1,07]	
100		AEs prowadzące do utraty z badania	26	1,32 [0,47; 3,73]	–
			52	1,37 [0,56; 3,30]	–
300	26		1,33 [0,47; 3,75]	–	
	52		1,38 [0,57; 3,33]	1,82 [0,89; 3,75]	
100	SAEs		26	0,55 [0,19; 1,61]	–
			52	0,54 [0,22; 1,31]	–
300		26	0,67 [0,24; 1,83]	–	
		52	0,62 [0,26; 1,44]	1,15 [0,65; 2,02]	
100		Zakażenia dróg moczowych	26	1,24 [0,50; 3,06]	–
			52	1,08 [0,51; 2,28]	–
300	26		1,13 [0,45; 2,84]	–	
	52		1,08 [0,51; 2,30]	0,72 [0,37; 1,37]	
100	Zakażenia grzybicze narządów płciowych ogółem		52	4,17 [1,61; 10,79] NNH = 9 [6;23]	–
300			52	3,60 [1,37; 9,46] NNH = 12 [7;38]	5,64 [2,70; 11,80] NNH = 10 [7; 16]

Wyniki przedstawiono jako RR [95%CI], chyba że zaznaczono inaczej.

6.3. Podsumowanie

W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono łącznie pięć badań RCT pozwalających na bezpośrednie wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie CANA względem PLC, SU oraz SITA w przypadku terapii dwulekowej w skojarzeniu MET oraz względem PLC oraz SITA u chorych otrzymujących równocześnie terapię skojarzoną MET+SU. Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych porównujących w sposób bezpośredni CANA w terapi trójlekowej z insulinoterapią prostą.

Wyniki odnalezionych opracowań wskazują, iż CANA w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia pozwala uzyskać znaczącą poprawę wyrównania glikemicznego, wyrażonego niższym poziomem HbA1c, zwiększeniem liczby chorych uzyskujących cele terapeutyczne oraz lepszą kontrolą glikemii na czczo. Włączenie CANA do monoterapii MET lub terapii skojarzonej MET+SU wydaje się wydawać przynosić wyższe korzyści kliniczne w odniesieniu do kontroli poziomu HbA1c oraz glikemii

na czczo w porównaniu z intensyfikacją leczenia przy wykorzystaniu aktywnych komparatorów. Dodatkowo, włączenie CANA jest opcją najkorzystniejszą w odniesieniu do redukcji masy ciała.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż CANA jest opcją o korzystnym profilu bezpieczeństwa, która w porównaniu z PLC oraz aktywnymi komparatorami nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, zdarzeń o ciężkim nasileniu, jak również prowadzących do utraty z badania. Mechanizm działania CANA prowadzi do zahamowanie reabsorpcji glukozy w kanalikach nerkowych objawiającego się cukromoczem, przez co lek ten może zwiększać zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji grzybiczych narządów płciowych. Zaobserwowane zdarzenia związane z zakażeniami grzybiczymi miały jednak na ogół łagodny charakter i ustępowały pod wpływem leczenia.

7. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

7.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku preparat CANA nie jest finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych, podobnie jak DAPA – inny preparat z tej grupy inhibitorów SGLT-2. [41] Spośród nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych w Polsce refundowane są wyłącznie: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd) oraz akarboza, przy czym poziom odpłatności ostatniego preparatu wynosi 30%, a w pozostałych przypadkach jest to opłata ryczałtowa. Pozostałe leki przeciwcukrzycowe zarejestrowane i dostępne w Polsce nie są finansowane ze środków publicznych w T2DM (Tabela 23).

W przypadku insuliny bazalnej w leczeniu T2DM refundowane są insuliny ludzkie. Ponadto refundacją w T2DM objęte zostały IGLar i IDet należące do długodziałających analogów insuliny, przy czym w T2DM refundacja ograniczona jest do pacjentów nieskutecznie leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy ($HbA1c \geq 8\%$ lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii). W przypadku mieszanek insulinowych refundowane są preparaty złożone z insuliny ludzkiej, mieszanki insuliny lispro oraz mieszanki insuliny aspart

Szczegółowy status refundacyjny dla poszczególnych preparatów przedstawiono w Aneksie (Tabela 27).

Tabela 23
Status refundacyjny środków wykorzystywanych w leczeniu T2DM w Polsce [40, 41]

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Poziom odpłatności (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł)
Inhibitory SGLT-2			
Dapagliflozyna	Nierefundowane	• Forxiga (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG)	100%
Kanagliflozyna	Nierefundowane	• Invokana (Janssen Pharmaceuticals)	100%
Biguanidy			
Metformina	Ryczałt u pacjentów z cukrzycą oraz u chorych ze stanem przedcukrzycowym, zespołem insulinoporności innym niż w przebiegu cukrzycy, zespołem policystycznych jajników	<ul style="list-style-type: none"> • Avamina (Bioton) • Etform (Sandoz) • Formetic (Polpharma S.A) • Glucophage (MERCK) • Metfogamma (WORWAG Pharma) • Metformax (TEVA Pharmaceuticals) • Metformin (Bluefish pharmaceuticals) • Metformin (Galena) • Metifor (Polfarmex) • Metral (Polfa Warszawa) • Siofor (Berlin Chemie AG) • Glucophage XR (Merck) • Metformax SR (Teva pharmaceuticals) 	(3,20–28,42)
Pochodne sulfonilomocznika			
Glipizyd	Ryczałt u pacjentów z cukrzycą	• Glipizide BP (Galena)	(6,00)
Glimepiryd	Ryczałt u pacjentów z cukrzycą	<ul style="list-style-type: none"> • Amaryl (Sanofi Aventis) • Avaron (BIOTON) • Diaril (Biofarm) • Glibetic (Polpharma SA) • Gliidamid (ICN Polfa Rzeszów) • GlimeHexal (Sandoz) • Glimepiride (Accord Healthcare INC) • Glipid (Genexo) • Glitoprel(Polfarmex SA) • Pemidal (Polfa Pabianice) • Symglic (SymPhar) 	(3,20–12,83)

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Poziom odpłatności (wysokość dopłaty świadzeniobiorcy w zł)
Glikazyd	Ryzykał u pacjentów z cukrzycą	<ul style="list-style-type: none"> • Diabrezide (Molteni) • Diazidan (ICN Polfa Rzeszów) • Diagen (Generics) • Diaprel MR (Servier) • Gliclada (KRKA) • Symazide MR (Symphar) 	(10,83–24,43)
Glikwidon	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Glurenorm (Boehringer Ingeiheim) 	100%
Inhibitory α-glukozydazy			
Akarboza	Refundowane u pacjentów z cukrzycą	<ul style="list-style-type: none"> • Adeksa (Polfarmex) • Glucobay (Bayer Schering Pharma AG) 	30% (4,40–23,99)
Agoniści receptora GLP-1			
Eksenatyd	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Byetta (Bristol-Meyers Squibb/ Astra Zeneca EEIG) 	100%
Liraglutyd	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Victoza (Novo Nordisk) 	100%
Liksysenatyd	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Lyxumia (Sanofi-Aventis) 	100%
Inhibitory DPP-4			
Linagliptyna	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Trajenta (Boehringer Ingelheim) 	100%
Saksagliptyna	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Onglyza (Bristol Myers Squibb co) 	100%
Sitagliptyna	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Januvia (MSD) • Xelevia (Merck Sharp And Dohme) 	100%
Wildagliptyna	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Galvus (Novartis Pharma) 	100%
Pochodne tiazolidynoidu			
Pioglitazon	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazone (Bioton) 	100%
Glinidy			
Repaglinid	Nierefundowane	<ul style="list-style-type: none"> • NovoNom (Novo Nordisk) 	100%

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Poziom odpłatności (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł)
Insuliny bazalne			
Insulina glargine	<p>Refundowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH ≥ 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ u pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH ≥ 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii u dzieci w wieku od 2 do 6 lat z T1DM u chorych z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO) 	<ul style="list-style-type: none"> Lantus (Sanofi-Aventis) 	30% (72,93)
Insulina detemir	<p>Refundowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH ≥ 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ u pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH ≥ 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii u chorych z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO) 	<ul style="list-style-type: none"> Levemir Penfil (Novo Nordisk) 	30% (79,17)
Insuliny ludzkie i insuliny izofanowe	Ryczałt u pacjentów z cukrzycą	<ul style="list-style-type: none"> Gensulin N (Bioton) Humulin N (Eli Lilly) Insulatard Penfill (Novo Nordisk) Insuman Basal (Sanofi-Aventis) Insuman Basal SoloStar (Sanofi-Aventis) Polhumin N (Polfa) 	4,00–9,24
Mieszanki insulinowe			
Insulina ludzka rozpuszczalna + insulina izofanowa	Ryczałt u pacjentów z cukrzycą	<ul style="list-style-type: none"> Gensulin M (Bioton) Humulin M (Eli Lilly) Insuman Comb (Sanofi-Aventis) Insuman Comb SoloStar (Sanofi-Aventis) Mixtard (Novo Nordisk) Polhumin Mix (Polfa) 	4,00–14,56
Insulina lispro + zawiesina protaminowa insuliny lispro	Ryczałt u pacjentów z cukrzycą	<ul style="list-style-type: none"> Humalog Mix (Eli Lilly) 	40,19

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Poziom odpłatności (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł)
Insulina aspart + insulina aspart krystalizowana z protaminą	Ryczałt u pacjentów z cukrzycą	• NovoMix (Novo Nordisk)	42,73

a) W przypadku leków objętych refundacją przedstawiono wyłącznie preparaty znajdujące się na liście refundacyjnej.

7.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych instytucji HTA dotyczące finansowania poszczególnych nieinsulinowych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu T2DM. W tym celu przeszukano bazy danych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTM), Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Francji (HAS), Australii (PBAC) i Kanady (CADTH).

Analiza rekomendacji finansowych dotycząca zastosowania leków przeciwcukrzycowych obejmowała leki z grup: inhibitorów SGLT-2, SU, agonistów GLP-1, inhibitorów DPP-4, TZD, inhibitorów α -glukozydazy oraz glinidów. Rozpatrywano wyłącznie zastosowanie tych środków w leczeniu T2DM u osób dorosłych w postaci dwu- lub trójlekowej nieinsulinowej terapii skojarzonej. W przypadku wnioskowanej interwencji przeprowadzono również strony internetowej europejskiej sieci organizacji HTA (EUnetHTA).

Inhibitory SGLT-2

Komisja Oceniająca działająca przy NICE (ang. *the Appraisal Committee*) opublikowała ostateczną wersję projektu oceny (ang. *final appraisal determination*), w której rekomenduje stosowanie CANA w terapii skojarzonej z MET u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania SU oraz u pacjentów z istotnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, a także u wszystkich chorych w terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET + SU lub MET + TZD. CANA jest również rekomendowana w skojarzeniu z insulinoterapią. Projekt rekomendacji poddawany jest aktualnie konsultacjom, których termin upływa 2 czerwca 2014 roku. [65, 66] Ponadto, NICE wydało pozytywną rekomendację odnośnie finansowania DAPA w terapii skojarzonej z MET, a także w insulinoterapii. Z kolei NICE wydał negatywną rekomendację dla DAPA w trójlekowej terapii T2DM. [67] Finansowanie DAPA w populacji pacjentów dorosłych, z T2DM po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (OAD, insulina) rekomenduje także NHS Scotland. [68] Szkocka agencja HTA jest też w trakcie przeprowadzania oceny zasadności finansowania CANA w leczeniu T2DM zarówno w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipoglikemizującymi. [69]

Prezes AOTM w decyzji z dnia 26 sierpnia 2013 nie uznał za zasadne objęcia refundacją preparatu DAPA w leczeniu pacjentów z T2DM oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z MET. Podstawą decyzji odmownej był brak wystarczającej liczby wiarygodnych badań oraz wysokie koszty terapii. Zaznaczono również, że możliwość finansowania DAPA należy rozważać ze szczególną ostrożnością, gdyż w badaniach postmarketingowych leku sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. [70]

Australijska agencja PBAC pozytywnie zaopiniowała natomiast finansowanie ze środków publicznych zarówno CANA, jak i DAPA w dwulekowej (z MET lub SU) terapii skojarzonej. [71, 72] Żadna inna z analizowanych agencji HTA nie opiniowała stosowania inhibitorów SGLT-2 w przedmiotowych wskazaniach.

Invokana mimo krótkiego czasu od rejestracji uzyskała już pozytywną decyzję refundacyjną w Danii, Szwajcarii, Belgii, Holandii, Niemczech oraz Wielkiej Brytani.

Na wniosek Janssen-Cilag europejska sieć agencji HTA (EUnetHTA) w ramach pilotowego programu poddała ocenie efektywności klinicznej CANA wykazując, iż interwencja ta (w dawce dobowej 300 mg) posiada wyższą skuteczność w odniesieniu do wyrównania glikemicznego w porównaniu z glimepirydem lub sitagliptyną w schematach leczenia dwu- i trójlekowego. Ponadto, EUnetHTA zwraca uwagę, iż CANA prowadzi do znamiennej redukcji masy ciała oraz ciśnienia skurczowego krwi, co może przynieść szczególną korzyść u chorych z T2DM. Efekty kliniczne uzyskane w grupach leczonych CANA były trwałe w dwuletnim okresie obserwacji. [73]

Agoniści receptora GLP-1

Leki z grupy agonistów GLP-1 tj. eksenatyd i liraglutyd uzyskały pozytywne rekomendacje wszystkich agencji ds. oceny technologii medycznych, za wyjątkiem kanadyjskiego CADTH, który swoją decyzję uzasadniał wyższym kosztem stosowania agonistów GLP-1 w porównaniu z innymi możliwymi rozwiązaniami terapeutycznymi. [74, 75] Pozytywna rekomendacja finansowa dla nowego leku z tej grupy – liksysenatydu, aktualnie wydana została wyłącznie przez NHS Scotland (Tabela 24). [76]

Rady Konsultacyjna AOTM w roku 2010 pozytywnie zaopiniowała finansowania eksenatydu i liraglutytu w populacji pacjentów z T2DM. [77, 78] Ponadto Prezes AOTM w decyzji z dnia 23 września 2013 r., uznał za zasadne finansowanie liraglutytu w zawężonej populacji, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM po niepowodzeniu terapii skojarzonej MET + SU, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m². Jednocześnie zwrócono uwagę, iż finansowanie ze środków publicznych liraglutytu przez okres dłuższy niż 6 miesięcy, powinno być ograniczone do pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, tj. obniżenie poziomu HbA1c, co najmniej o 1% oraz obniżenie masy ciała, co najmniej o 3% w stosunku do wartości wyjściowych, co zgodne jest z wytycznymi praktyki klinicznej. W opinii Prezesa AOTM, ze względu na inny mechanizm działania niż długodziałające analogi insuliny, lek powinien być finansowany w odrębnej grupie limitowej (Tabela 24). [79]

Rekomendacje wydane przez NHS Scotland dotyczące wykorzystania eksenatydu, wskazują na możliwość finansowania leku w połączeniu z MET i/lub SU oraz MET i TZD. Zastosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu ograniczone jest natomiast do trójlekowej terapii skojarzonej. [80–82] Rekomendacje NHS Scotland dotyczące liraglutytu dopuszczają finansowanie leku wyłącznie w terapii skojarzonej w układzie z MET i SU/TZD, zaś liksysenatydu w terapii skojarzonej z OAD i/lub insuliną bazalną (Tabela 24). [76, 83]

W przypadku australijskiej agencji PBAC pozytywna rekomendacja dotycząca eksenatydu i liraglutytu odnosi się do schematów dwu- i trójlekowych wyłącznie w skojarzeniu z MET i/lub SU. Jednocześnie PBAC nie rekomenduje finansowania eksenatydu o przedłużonym działaniu (Tabela 24). [84–86]

NICE rekomenduje finansowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i liraglutynu jako trzeciego leku dodanego do terapii skojarzonej z MET i SU/TZD u osób otyłych ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) lub u chorych, u których włączenie insulinoterapii jest niewskazane np. ze względu na charakter wykonywanej pracy. [87, 88] Francuska agencja HAS rekomenduje natomiast finansowanie leków z grupy agonistów GLP-1 zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. w skojarzeniu z MET i/lub SU, a także z TZD (dot. liraglutynu) (Tabela 24). [89, 90]

Leki z grupy TZD

Pozytywne rekomendacje dla jedyne go zarejestrowanego w Polsce leku z grupy TZD, tj. pioglitazonu zostały wydane przez NHS Scotland i PBAC. Obie agencje wydały rekomendacje dotyczące finansowania pioglitazonu w terapii trójlekowej w połączeniu z MET i SU (Tabela 24). [91, 92]

Francuska agencja HAS w 2011 r. rekomendowała usunięcie pioglitazonu z listy leków refundowanych ze względu na niewystarczającą skuteczność preparatu w porównaniu z innymi możliwymi rozwiązaniami terapeutycznymi (Tabela 24). [93]

Inhibitory DPP-4

W 2010 r. Rada Konsultacyjna AOTM wydała pozytywne rekomendacje dla 3 preparatów spośród leków z grupy inhibitorów DPP-4, tj. saksagliptyny oraz sitagliptyny (2 preparaty). W przypadku sitagliptyny rekomendacje te dotyczyły terapii skojarzonej z MET (terapia dwulekowa) oraz MET i SU (terapia trójlekowa). W przypadku saksagliptyny nie przedstawiono restrykcji co do schematu leczenia T2DM. [94–96] Ponadto w 2013 r. Prezes AOTM zarekomendował objęcie refundacją wildagliptyny stosowanej w terapii skojarzonej (dwo i trójlekowej), przy czym swoją opinię warunkował obniżeniem ceny preparatu. [97] W 2012 r. Rada Przejrzystości AOTM uznała natomiast za niezasadne finansowanie innego leku z tej samej grupy – linagliptyny w leczeniu T2DM zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z MET i/lub SU, uzasadniając swoją decyzję mniejszą skutecznością LIN w porównaniu z MET, niedostatecznymi danymi dotyczącymi profilu bezpieczeństwa (argument ten odniesiono do całej grupy inhibitorów DPP-4) oraz wysokimi kosztami terapii w porównaniu do osiągniętych efektów klinicznych (Tabela 24). [98]

Finansowanie saksagliptyny jako monoterapia u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy uzyskało pozytywną rekomendację agencji NHS Scotland w oświadczeniu wydanym 7.02.2014. [99] Finansowanie sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny w terapii dwulekowej (w skojarzeniu z MET lub SU) zostało pozytywnie zaopiniowane przez agencję NHS Scotland, zwrócono jednak uwagę, że zastosowanie leków z grupy inhibitorów DPP-4 w takim schemacie jest uzasadnione tylko jeśli u chorego istnieją przeciwwskazania do stosowania w drugiej linii odpowiednio SU lub MET. [100–105] Dodatkowo dla wszystkich preparatów agencja pozytywnie zaopiniowała finansowanie terapii trójlekowej (w skojarzeniu z MET i SU). [104, 106–108] Agencja australijska PBAC pozytywnie zaopiniowała natomiast finansowanie leków z grupy inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej (w skojarzeniu z MET/SU), zaś negatywnie w schemacie trójlekowym

(w połączeniu z SU i MET). [109] Kanadyjska agencja CADTH rekomenduje finansowanie terapii trójlekowej z wykorzystaniem leków z grupy inhibitorów DPP-4 (sitagliptyny, saksagliptyny lub linagliptyny) wyłącznie u chorych, u których nie jest możliwe włączenie insulinoterapii, zaś HAS rekomenduje finansowanie sitagliptyny, saksagliptyny i wildagliptyny zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. w monoterapii, w skojarzeniu z MET i/lub SU, a także z TZD (Tabela 24). [110–115]

Inhibitor α -glukozydazy

PBAC oraz HAS wydały pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania akarbozy ze środków publicznych w dowolnym schemacie terapeutycznym. [116, 117] Pozostałe agencje nie opiniowały stosowania akarbozy w analizowanych wskazaniach (Tabela 24).

Tabela 24.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących środków terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (z wyłączeniem insulinoterapii)

Grupa	Substancja czynna	AOTM	NICE	NHS Scotland	HAS	PBAC	CADTH
Inhibitory SGLT-2	Kanagliflozyna	BR	BR ^a [65, 66]	BR ^a [69]	BR	R [72]	BR
	Dapagliflozyna	NR [70]	R / NR ^b [67]	R [68]	BR	R [71]	BR
GLP-1	Eksenatyd	R [77]	R [87]	R [80–82]	R [89]	R ^c [84, 85]	NR [74]
	Liraglutyd	R [78, 79]	R [88]	R [83]	R [90]	R [86]	NR [75]
	Liksyesenatyd	BR	BR	R [76]	BR	BR	BR
TZD	Pioglitazon	BR	BR	R [91]	NR [93]	R [92]	BR
	Sitagliptyna	R [95, 96]	BR	R [100, 104]	R [114]	R / NR ^d [118]	R [110]
DPP-4	Saksagliptyna	R [94]	BR	R [99, 101, 107]	R [113]	R / NR ^d [119]	R [111]
	Wildagliptyna	R [97]	BR	R [102, 103, 106]	R [115]	R / NR ^d [120]	BR
	Linagliptyna	NR [98]	BR	R [105, 108]	BR	R / NR ^d [109]	R [112]
ALFA-GLU	Acarboza	BR	BR	BR	R [117]	R [116]	BR

R – pozytywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji, NR – negatywna rekomendacja

a) Rekomendacje w opracowaniu;

b) NICE wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania dapagliflozyny w terapii dwulekowej w skojarzeniu z MET oraz w insulinoterapii zaś negatywną dotyczącą terapii trójlekowej

c) Dodatkowo PBAC wydał negatywną rekomendację w sprawie finansowania EXE w postaci iniekcji raz na tydzień

d) PBAC wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania w terapii dwulekowej w skojarzeniu z MET/SU, zaś negatywną dotyczącą terapii trójlekowej;

8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez kanagliflozynę. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [121]

8.1.1. [REDACTED]

[REDACTED]

[79]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



9.2. Interwencja

Preparat Invokana[®] podawany doustnie w jednorazowej dawce dobowej od 100 mg do 300 mg.

9.3. [Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

9.4. Punkty końcowe

Selekcja punktów końcowych do analizy oceny efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz zalecenia EMA odnośnie oceny klinicznej nieinsulinowych leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu cukrzycy. [19, 129]

Punktami końcowymi ocenianymi w ramach analizy klinicznej będą:

- w analizie skuteczności:
 - stopień wyrównania glikemii:
 - zmiana poziomu HbA1c,
 - odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c $\leq 7\%$ oraz HbA1c $\leq 6,5\%$,
 - zmiana poziomu glikemii na czczo (FPG),
 - zmiana poziomu glikemii poposiłkowej (PPG);
 - zmiana masy ciała,
 - zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP),
- w analizie bezpieczeństwa:
 - epizody hipoglikemii,

- o działania niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z układem moczowo-płciowym),
- o utrata z badania z powodu działań niepożądanych.

9.5. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTM.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie ocena efektywności klinicznej CANA stosowanej u pacjentów z T2DM po niepowodzeniu nieinsulinowej terapii przeciwcukrzycowej. Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi i przy uwzględnieniu aktualnej praktyki klinicznej ocena efektywności klinicznej CANA zostanie przeprowadzona w schematach leczenia skojarzonego z MET, a także jako terapia dogadana do MET + SU.

W pierwszej kolejności poszukiwane będą dane, które umożliwią bezpośrednie porównanie CANA z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazały na możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego CANA z SU oraz SITA w terapii dodanej do MET, a także z SITA w terapii dodanej do MET i SU. Ponadto dla każdej z rozpatrywanych subpopulacji dostępne są również dane dotyczące porównania CANA względem PLC stanowiącej kontynuację dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego. Nie odnaleziono natomiast bezpośrednich porównań CANA z insulinoterapią prostą dodaną do OAD, która w warunkach polskich stanowi główny komparator w populacji osób po niepowodzeniu terapii dwulekowej MET+SU. W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej najprawdopodobniej konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy CANA oraz terapiami alternatywnymi dodanymi do leczenia MET+SU. Ze względu na porównywalny wpływ wszystkich trzech preparatów insulinowych o przedłużonym działaniu (IGlar, IDet oraz NPH) na redukcję glikemii, do ewentualnego porównania pośredniego będą włączane wszystkie badania naukowe dotyczące tych interwencji, jako źródło informacji o efektywności insulinoterapii prostej. Ewentualne porównanie pośrednie zostanie poprzedzone analizą homogeniczności zakwalifikowanych badań w zakresie metodyki, charakterystyki wyjściowej populacji oraz ocenianych punktów końcowych.

W analizie klinicznej przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych publikowanych na stronach EMA oraz FDA, a także publikowanych w innych źródłach informacji medycznej.

9.6. Analiza ekonomiczna

Ocena opłacalność stosowania CANA zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej, przy czym metodyka analizy zostanie określona w zależności od istnienia lub braku różnic w efektach

zdrowotnych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy CANA i komparatorami. Stwierdzenie takich różnic implikować będzie przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, w której oszacowane zostaną koszty zyskanych lat życia skorygowanych, o jakość (QALY) dla każdego z porównań. W przeciwnym przypadku analiza przeprowadzona zostanie w formie analizy minimalizacji kosztów.

Analiza kosztów-użyteczności przeprowadzona zostanie z wykorzystaniem modelu ekonomicznego CORE Diabetes Model dostosowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia z uwzględnieniem charakterystyk kliniczno-demograficznych populacji docelowej, danych kosztowych oraz danych dotyczących jakości życia pacjentów z cukrzycą w Polsce.

Ze względu na przewlekły charakter cukrzycy modelowanie przeprowadzone zostanie w dożywotnym horyzoncie czasowym. Wyniki w zakresie kosztów leczenia wyznaczone zostaną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia (NFZ + pacjenci).

Przy ocenie opłacalności zostaną wzięte pod uwagę warunki realizacji finansowania świadczeń z zakresu leczenia cukrzycy w Polsce.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi AOTM przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

9.7. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy będzie określenie zmian w systemie ochrony zdrowia po podjęciu decyzji o finansowaniu kanagliflozyny ze środków publicznych. Najważniejszym elementem tej oceny będzie analiza wpływu na budżet, czyli określenie zmian w wydatkach płatnika w przypadku finansowania kanagliflozyny.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Jest to horyzont zgodny z okresem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej i jednocześnie najkrótszy horyzont, dla którego zgodnie z wytycznymi AOTM można przeprowadzić taką analizę. W sytuacji, w której w związku z pozytywnymi rekomendacjami AOTM dla leków z grup DPP-4 i GLP-1, prawdopodobne są zmiany w zakresie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, przeprowadzanie analizy w horyzoncie dłuższym niż 2 lata wydaje się niecelowe.

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawione zostaną wydatki na leki przeciwcukrzycowe stosowane w populacji docelowej przy zachowaniu aktualnego zakresu refundacji, a także prognozowane wydatki po podjęciu decyzji o finansowaniu kanagliflozyny ze środków płatnika

publicznego. W celu określenia aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych przeprowadzona zostanie analiza danych z badań epidemiologicznych i publikowanych danych NFZ. W związku z faktem, że historyczne dane o zużyciu kanagliflozyny są bardzo ograniczone (lek zarejestrowany został w listopadzie 2013 roku), prognoza rozpowszechnienia nowej terapii oparta zostanie o dane o zużyciu innych nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych (DPP-4 i GLP-1) na rynkach zagranicznych, w państwach w których leki te refundowane są we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego wskazania refundacyjnego kanagliflozyny.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
2. WHO | Diabetes. available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (20.5.2014).
3. ONZ. Resolution adopted by the General Assembly on 20 December 2006. 61/225. World Diabetes Day. available at: <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N06/507/87/PDF/N0650787.pdf?OpenElement>.
4. IDF. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013*.
5. Główny Urząd Statystyczny. (2011) Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. available at: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie-opieka-spoeczna/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>.
6. Główny Urząd Statystyczny. (2012) Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 r. available at: http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_i_ochrona_zdrowia_w_2011.pdf.
7. Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. (2006) Badanie PolDiab, Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 7(1):
8. Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. (2012) The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Diabetologia Kliniczna* 1(1):3–11.
9. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. AOTM.
10. Poznańska A, Wojtyniak B, Seroka W. (2011) Najważniejsze przyczyny zgonów Polaków w 2030 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. (65):483–489.
11. Pac A, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyska M, Florek M. (2013) Chronic diseases and mortality in a prospective Krakow elderly cohort. Findings from 25-year observation. *European Geriatric Medicine* 4:S121.
12. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. (2013) Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 36(Supplement_2):S127–S138.
13. Górska-Ciebiada M, Ciebiada M, Barylski M, Loba J. (2010) Leki działające na układ inkretynowy w terapii cukrzycy typu 2. *Geriatrics* (4):274–278.
14. Sieradzki J. (2000) Otyłość a cukrzyca. *Przewodnik Lekarza* (7):90–97.
15. Del Prato S. (2009) Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet. Med.* 26(12):1185–1192.
16. WHO :: Global Database on Body Mass Index. available at: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp> (27.5.2014).
17. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. (2001) Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch. Intern. Med.* 161(13):1581–1586.
18. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Leśniak W, Topór-Mądry R, Michałajko M, Jankowski M, Strzeszyński L, Sieradzki J, Czupryniak L, ARETAEUS2 Study Group. (2013) Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of short duration: results of ARETAEUS2-Grupa Study. *Pol. Arch. Med. Wewn.*
19. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2014) Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. 3(Supl. A):
20. Filipek B. (2009) Postępy farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Terapia i leki*. 65(6):425–438.
21. Czupryniak L (ed). (2013) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. PDT available at: http://www.cukrzyca.info.pl/content/download/5837/86542/file/Suplement_A_DK_2013.pdf.
22. Skupień J, Klupa T, Małecki MT. (2006) Podłoże genetyczne cukrzycy typu 2. *Diabetologia Praktyczna* 7(2):67–77.
23. American Diabetes Association. (2012) Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care* 36(Supplement_1):S11–S66.
24. Ejma M. (2010) Neurologiczne powikłania cukrzycy. *Polski Przegląd Neurologiczny* 6(4):179–189.
25. Czech A. (2009) Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. *Przewodnik Lekarza* (1):14–21.
26. Kapica-Topczewska K, Snarska K, Bachórzewska-Gajewska H, Drozdowski W. Powikłania neurologiczne cukrzycy. *Terapia* 236(3):56–61.
27. Korzon-Burakowska A. (2007) Zespół stopy cukrzycowej - patogeneza i praktyczne aspekty postępowania. *Choroby Serca i Naczyń* 4(2):93–98.

28. "Cukrzyca. Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce". Raport Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego opracowany na zlecenie firmy Novo Nordisk. available at: http://pharmaclub.nazwa.pl/pfed/pliki/RAPORT_Cukrzyca_Sytuacja_w_Polsce.pdf.
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405–412.
30. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, Fulcher G, de Galan BE, Harrap S, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Poulter N, Travert F, et al. (2012) Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 55(3):636–643.
31. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012. available at: <http://www.uj.edu.pl/documents/20028879/65bbb5e-97c5-474f-97ba-0fa3f5be52cf>.
32. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, et al. (2013) AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract* 19(2):327–336.
33. (2013) Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 37(suppl. 1):A1–A16, S1–S216.
34. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. (2012) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 35(6):1364–1379.
35. (2012) Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation available at: <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012> (25.11.2013).
36. (2010) Management of diabetes A national clinical guideline. SIGN.
37. (2010) Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (partially updated by CG87) (CG66). NICE.
38. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W, ARETAEUS Study Group. (2011) Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 121(1-2):7–17.
39. (2013) ChPL Invokana (kanagliflozyna). EMA available at: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127004/anx_127004_pl.pdf.
40. Lekinfo24.pl | Strona główna. available at: <http://www.lekinfo24.pl/> (2.12.2013).
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ministerstwo Zdrowia RP available at: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=53>.
42. (2013) Leki w Polsce. available at: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (13.12.2013).
43. (2013) ChPL Forxiga (dapagliflozyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf.
44. (2007) ChPL Glipizide BP (glipizyd). URPL available at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/GlipizideBP.pdf>.
45. (2011) ChPL Diaril (gliimepiryd). URPL available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/Diaril_1.pdf.
46. (2008) ChPL Glurenorm (glikwidon). Boehringer Ingelheim available at: http://www.boehringer-ingenheim.pl/content/dam/internet/opu/pl_PL/documents/Medical/Glurenorm_tabletki_30mg_SPC.pdf.
47. ChPL Gliclada (gliklazyd). URPL available at: http://leki.urpl.gov.pl/files/GLICLADA_30.pdf.
48. (2008) ChPL Diabrezide (gliklazyd). URPL available at: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Diabrezide80tabl.pdf>.
49. (2013) ChPL Byetta (eksenatyd). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf.
50. (2013) ChPL Victoza (liraglutyd). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf.
51. (2013) ChPL Lyxumia (liksysenatyd). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
52. (2013) ChPL Trajenta (linagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf.
53. (2013) ChPL Onglyza (saksagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf.

54. (2013) ChPL Januvia (sitagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf.
55. (2013) ChPL Xelavia (sitagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf.
56. (2013) ChPL Galvus (wildagliptyna). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.
57. (2013) ChPL Insulatard (insuliny NPH). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf.
58. (2013) ChPL Lantus (insulina glargine). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf.
59. (2012) ChPL Levemir (insulina detemir). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf.
60. (2013) ChPL Tresiba (insulina degludec). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf.
61. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. (2013) Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 382(9896):941–950.
62. Joffe D. (2013) ADA 2013: Canagliflozin Update. available at: http://www.diabetesincontrol.com/index.php?option=com_content&task=view&id=14806&Itemid=8 (11.12.2013).
63. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. (2013) Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 56(12):2582–2592.
64. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W, Canagliflozin DIA 2001 Study Group. (2012) Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(6):1232–1238.
65. NICE. Final appraisal determination. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14142/67672/67672.pdf>.
66. Diabetes (type 2) - canagliflozin: final appraisal determination. available at: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/349/FAD> (28.5.2014).
67. (2013) NICE technology appraisal guidance 288 - Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. NICE available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14193/64270/64270.pdf>.
68. SMC Advice No. (799/12) Dapagliflozin. 10.03.2014. NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozin_Forxiga_Resubmission_FINAL_February_2014_for_website.pdf.
69. Scottish Medicines Consortium. Forthcoming Submission: canagliflozin (Invokana). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/canagliflozin_Invokana (28.5.2014).
70. (2013) Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/144/REK/RP_110_2013_Forxiga.pdf.
71. (2013) July 2013 PBAC Outcomes - Recommendations - Dapagliflozin. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dapagliflozin> (2.12.2013).
72. (2013) July 2013 PBAC Outcomes - Recommendation - Canagliflozin. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/canagliflozin-psd-07-2013.pdf>.
73. EUnetHTA. (2014) Pilot assessment using the HTA Core Model (R) for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. available at: <http://www.eunetha.eu/news/second-pilot-rapid-assessment-canagliflozin-treatment-type-2-diabetes-mellitus-available> (28.5.2014).

74. (2012) CDEC Final Recommendation - Exenatide. CADTH available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Byetta_July-23-12.pdf.
75. (2011) CDEC Final Recommendation - Liraglutide. CADTH available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete-Victoza-September-30-2011.pdf.
76. (2013) SMC Advise 903/13 lixisenatide (Lyxumia). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lixisenatide_Lyxumia_FINAL_August_2013_Amended_17.09.13_for_website.pdf.
77. (2010) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu II w ramach wykazu leków refundowanych. AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_11_4_2010_eksenatydy_Byetta.pdf.
78. (2010) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/6/2010 dnia 15 marca 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego. AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13a-2010-liraglutid-Victoza/stanowisko_%20RK_AOTM_20_6_2010_liraglutid_Victoza.pdf.
79. (2013) Rekomendacja nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/218/REK/RP_129_2013_Victoza.pdf.
80. (2007) SMC Advise 376/07 exenatide (Byetta). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/exenatide_5_or_10_micrograms_for_injection_prefilled_pen_Byetta_FINAL_June_2007_for_website.pdf.
81. (2011) SMC Advise 684/11 exenatide (Byetta). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/exenatide_Byetta_FINAL_February_2011.doc_Revised_24.02.11.doc_for_website.pdf.
82. (2012) SMC Advise 748/11 exenatide (Bydureon). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/exenatide_Bydureon_FINAL_December_2011_for_website.pdf.
83. (2009) SMC Advise 585/09 liraglutide (Victoza). NHS Scotland available at: <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/liraglutideVictozaFINALNovember2009revised011209.pdf>.
84. (2008) November 2008 PBAC Outcomes - Recommendation - Exenatide. available at: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F2038C636ECE71A8CA257BF000217A65/\\$File/pbac-psd-exenatide-nov08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F2038C636ECE71A8CA257BF000217A65/$File/pbac-psd-exenatide-nov08.pdf).
85. (2013) July 2013 PBAC Outcomes - Recommendation - Exenatide. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/subsequent-decisions-not-to-recommend.pdf>.
86. (2013) March 2013 PBAC Outcomes - Recommendations - Liraglutide. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/liraglutide-psd-03-2013.pdf>.
87. (2012) NICE technology appraisal guidance 248 - Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes. NICE available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13670/58205/58205.pdf>.
88. (2010) NICE technology appraisal guidance 203 - Diabetes (type 2) - liraglutide: full guidance. NICE.
89. (2007) HAS - Exenatide recommendation. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/byetta_ct_4012.pdf.
90. (2009) HAS - Liraglutide recommendation. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/victoza_ct_7136.pdf.
91. (2007) SMC Advise 354/07 pioglitazone (Actos). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pioglitazone_15mg_30mg_and_45_mg_tabs_Actos_triple_therapy_FINAL_Feb_2007_for_website.pdf.
92. (2007) November 2007 PBAC Outcomes - Recommendation - Pioglitazone. PBAC available at: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5BBD4F84DEE0ABA5CA257BF0001A4FAF/\\$File/Pioglitazone%20ACTOS%20Eli-Lilly%206.3%20%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5BBD4F84DEE0ABA5CA257BF0001A4FAF/$File/Pioglitazone%20ACTOS%20Eli-Lilly%206.3%20%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf).
93. (2011) HAS - pioglitazone recommendation. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/actos_ct_10961.pdf.
94. (2010) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego. AOTM available at:

- http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-2010-saksagliptyna%20%28Onglyza%29/Stanowisko_RK_AOTM_23_8_2010_saksagliptyna_Onglyza.pdf.
95. (2010) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku sitagliptin (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, jako świadczenia gwarantowanego. AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R36-2010-sitagliptin%20%28Januvia%29/Stanowisko_RK_AOTM_48_14_2010_sitagliptyn_Januvia.pdf.
 96. (2010) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, jako świadczenia gwarantowanego. AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R37-2010-Xelevia%20%28sitagliptin%29/Stanowisko_RK_AOTM_49_14_2010_sitagliptyn_Xelevia.pdf.
 97. (2013) Rekomendacja nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582. AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/REK/RP_157_2013_galvus.pdf.
 98. (2012) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2012 z dnia 12 marca 2012 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku Trajenta® (linagliptin) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów” (monoterapia i terapia skojarzona), jako świadczenia gwarantowanego. AOTM available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-12-2012-Trajenta/Stanowisko_12_2012.pdf.
 99. SMC Advice No. (958/14) Saxagliptin. 07.01.2014. NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_Onglyza_Non_Submission_FINAL_February_2014_for_website.pdf.
 100. (2007) SMC Advice 408/07 sitagliptin (Januvia). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/408_07_sitagliptin_Januvia_Sept07.pdf.
 101. (2010) SMC Advice 603/10 saxagliptin (Onglyza). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/saxagliptin_Onglyza_FINAL_February_2010_for_website.pdf.
 102. (2008) SMC Advice 435/07 vildagliptin (Galvus). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/vildagliptin_50mg_tablets_Galvus_FINAL_Issued_March_08_amended_010408_for_website.pdf.
 103. (2009) SMC Advice 571/09 vildagliptin (Galvus). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/vildagliptin_Galvus_FINAL_September_2009_for_website.pdf.
 104. (2008) SMC Advice 505/08 sitagliptin (Januvia). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/sitagliptin_Januvia_FINAL_September_2008.doc_for_website.pdf.
 105. (2011) SMC Advice 746/11 linagliptin (Trajenta). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linagliptin_Trajenta_FINAL_December_2011_for_website.pdf.
 106. (2013) SMC Advice 875/12 vildagliptin (Galvus). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vildagliptin_Galvus_FINAL_November_2013_for_Website.pdf.
 107. (2013) SMC Advice 918/13 saxagliptin (Onglyza). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_Onglyza_FINAL_November_2013_for_Website.pdf.
 108. (2013) SMC Advice 850/13 linagliptin (Trajenta). NHS Scotland available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linagliptin_Trajenta_FINAL_January_2013_Amended_050213_for_website.pdf.
 109. (2012) July 2012 PBAC Outcomes - Recommendation - Linagliptin. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/linagliptin.pdf>.
 110. (2013) CDEC Final Recommendation - Sitagliptin. CADTH available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Januvia%20Resubmission_June-29-2010.pdf.
 111. (2013) CDEC Final Recommendation - Saxagliptin. CADTH available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/complete_SR0329_Onglyza-preNOC_19-Nov-13_e.pdf.
 112. (2012) CDEC Final Recommendation - Linagliptin. CADTH available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Trajenta_February_18_2012.pdf.

113. (2009) HAS - Saxagliptin recommendation. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/onglyza_ct_7111.pdf.
114. (2007) HAS - Sitagliptin recommendation. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_902673/fr/januvia-ct-4513-version-anglaise.
115. (2008) HAS - Vildagliptin recommendation. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/galvus_ct_5731.pdf.
116. (2004) November 2004 PBAC Outcomes - Recommendation - Acarbose. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2004-11/positive-recommendations>.
117. (2012) HAS - Acarbose recommendation. HAS available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1298691/fr/glicor-05092012-avis-ct11478.
118. (2008) March 2008 PBAC Outcomes - Recommendations - Sitagliptin. PBAC available at: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FCE3825B0841E5A0CA257BF0001DC4F1/\\$File/pbac-psd-sitagliptin-mar08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FCE3825B0841E5A0CA257BF0001DC4F1/$File/pbac-psd-sitagliptin-mar08.pdf).
119. (2012) July 2012 PBAC Outcomes - Recommendation - Saxagliptin. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/saxagliptin.pdf>.
120. (2012) July 2013 PBAC Outcomes - Recommendation - Vildagliptin. PBAC available at: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/vildagliptin-galvus>.
121. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009.
122. Wojciechowski P, Rys P, Rogoz-Sitek A, Niesyczynski G, Syta A, Lis J, Malecki MT. (2013) Clinical efficacy and safety of insulin glargine as compared to other insulin preparations in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 56:S419–S419.
123. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. (2008) Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 25(8):924–932.
124. Clissold R, Clissold S. (2007) Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidence-based assessment of its clinical efficacy and economic value. *Core Evid* 2(2):89–110.
125. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. (2007) Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD005613.
126. Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. (2010) Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 11(12):2027–2035.
127. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK. (2002) Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 36(6):1019–1027.
128. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. (2009) Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 180(4):385–397.
129. (2012) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
130. (2014) OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. available at: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zaldoobw_20140224_poz42.pdf (25.2.2014).

11. SPIS ELEMENTÓW

Tabela 1.	Międzynarodowa klasyfikacja masy ciała	12
Tabela 2.	Zestawienie analizowanych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu T2DM	21
Tabela 3.	Kryteria wyrównania gospodarki węglowodanowej wyrażone w postaci poziomu HbA1c wg PTD [19].....	22
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów z T2DM w Polsce na podstawie Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę (2006–2009).....	27
Tabela 5.	Udziały poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu T2DM w Polsce na podstawie Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę (2006–2009).....	28
Tabela 6.	Odsetek pacjentów z T2DM stosujących poszczególne leki nieinsulinowe oraz insuliny na podstawie Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę (2006–2009).....	29
Tabela 7.	Charakterystyka pacjentów z T2DM w Polsce na podstawie badań ARETAEUS1 i ARETAEUS2.....	30
Tabela 8.	Udziały poszczególnych leków doustnychstosowanych w leczeniu T2DM w Polsce na podstawie badań ARETAEUS1 i ARETAEUS2.....	31
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z T2DM stosujących poszczególne leki nieinsulinowe oraz insuliny na podstawie badania ARETAEUS2	31
Tabela 10.	Częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii kanagliflozyną [39]	34
Tabela 11.	Częstość występowania działań niepożądanych podczas terapii dapagliflozyną [43]	35
Tabela 12.	Dawkowanie i sposób podawania pochodnych sulfonilomocznika	36
Tabela 13.	Pochodne sulfonilomocznika dopuszczone do obrotu w Polsce [42].....	36
Tabela 14.	Dawkowanie i sposób podawania preparatów z grupy agonistów GLP-1 dostępnych w Polsce	39
Tabela 15.	Zestawienie działań niepożądanych dla antagonistów GLP-1 dostępnych w Polsce	40
Tabela 16.	Zestawienie działań niepożądanych dla inhibitorów DPP-4.....	43
Tabela 17.	Charakterystyka badań dotyczących kanagliflozyny w populacji T2DM po niepowodzeniu monoterapii MET lub SU	49
Tabela 18.	Podsumowanie wyników skuteczności kanagliflozyny w populacji T2DM po niepowodzeniu w monoterapii MET lub SU.....	49
Tabela 19.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w populacji po niepowodzeniu monoterapii MET lub SU	50
Tabela 20.	Charakterystyka badań dla T2DM w populacji po niepowodzeniu leczenia MET + SU	52
Tabela 21.	Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej w populacji po niepowodzeniu nieinsulinowej terapii dwulekowej.....	52
Tabela 22.	Podsumowanie wyników wstępnej analizy bezpieczeństwa w populacji po niepowodzeniu leczenia MET + SU w odniesieniu do ryzyka występowania działań niepożądanych.....	53
Tabela 23.	Status refundacyjny środków wykorzystywanych w leczeniu T2DM w Polsce [40, 41]	56
Tabela 24.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących środków terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (z wyłączeniem insulinoterapii).....	63
Tabela 25.	Podsumowanie wyboru komparatorów z uwzględnieniem wszystkich leków zarejestrowanych w Polsce w populacji pacjentów z T2DM po niepowodzeniu monoterapii MET	65
Tabela 26.	Podsumowanie wyboru komparatorów z uwzględnieniem wszystkich leków zarejestrowanych w Polsce w populacji pacjentów z T2DM po niepowodzeniu nieinsulinowej terapii dwulekowej.....	67
Tabela 27.	Szczegółowy status refundacyjny środków wykorzystywanych w leczeniu T2DM w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 lutego 2014 roku [130]	80

12. ANEKS

Tabela 27.
Szczegółowy status refundacyjny środków wykorzystywanych w leczeniu T2DM w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 lutego 2014 roku [130]

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Inhibitory alfa glukozydazy							
Akarboza							
Adeksa, tabl. 100 mg	30 tabl.	10,96	14,65	14,65	Cukrzyca	30%	4,4
Glucobay 100, tabl. 100 mg	30 tabl.	13,5	17,87	14,65	Cukrzyca	30%	7,62
Glucobay 50, tabl. 50 mg	30 tabl.	10,97	13,66	7,33	Cukrzyca	30%	8,53
Glucobay 50, tabl. 50 mg	90 tabl.	32,94	39,38	21,98	Cukrzyca	30%	23,99
Pochodne sulfonylomocznika							
Gliklazyd							
Diabrezide, tabl. 80 mg	40 tabl.	10,91	13,12	5,49	Cukrzyca	ryczałt	10,83
Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	30 tabl.	22,68	26,18	8,23	Cukrzyca	ryczałt	21,15
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	21,6	25,05	8,23	Cukrzyca	ryczałt	20,02
Diazidan, tabl. powl., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	21,79	26,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,65
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,6
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	29,05	34,49	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,43
Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
Glimepiryd							
AMARYL 4, tabl. 4 mg	30 tabl.	4,61	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17
Amaryl 1, tabl. 1 mg	30 tabl.	8,08	10,85	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,82
Amaryl 2, tabl. 2 mg	30 tabl.	13,74	17,74	12,35	Cukrzyca	ryczałt	10,19
Amaryl 3, tabl. 3 mg	30 tabl.	11,88	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Amaryl 4, tabl. 4 mg	30 tabl.	12,96	17,6	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
Amaryl 4, tabl. 4 mg	30 tabl.	13,94	18,63	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,57
Avaron, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Avaron, tabl. 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
Avaron, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Avaron, tabl. 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Avaron, tabl. 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Avaron, tabl. 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Avaron, tabl. 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
Avaron, tabl. 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Diaril, tabl. 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,32	5,79	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,87
Diaril, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,56	10,31	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,28
Diaril, tabl. 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	9,94	13,75	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,2
Diaril, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glibetic 1 mg, tabl. 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,89	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41
Glibetic 2 mg, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,86	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
Glibetic 3 mg, tabl. 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	11,56	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,9
Glibetic 4 mg, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glidiamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,56	4,99	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,07
Glidiamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glidiamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	11,34	15,22	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,67
Glidiamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
GlimeHexal 1, tabl. 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,24	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73
GlimeHexal 2, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
GlimeHexal 3, tabl. 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	10,31	14,14	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,59
GlimeHexal 4, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
GlimeHexal 6, tabl. 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	21,6	27,92	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,83

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	2,16	3,52	3,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	2,97	5,49	5,49	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	4,32	7,85	7,85	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5,94	10,23	10,23	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glipid, tabl. 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,49	4,91	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,99
Glipid, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5,7	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
Glipid, tabl. 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,68	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glipid, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	12,95	17,59	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,53
Glitoprel, tabl. 1 mg	30 tabl.	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Glitoprel, tabl. 2 mg	30 tabl.	6,42	9,11	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Glitoprel, tabl. 3 mg	30 tabl.	9,61	13,4	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85
Glitoprel, tabl. 4 mg	30 tabl.	12,84	17,47	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,41
Pemidal, tabl. 1 mg	30 tabl.	3,46	4,88	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Pemidal, tabl. 2 mg	30 tabl.	6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Pemidal, tabl. 3 mg	30 tabl.	10,37	14,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
Pemidal, tabl. 4 mg	30 tabl.	13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Symglic, tabl. 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Symglic, tabl. 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5,78	8,44	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,41
Symglic, tabl. 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,78	11,47	11,47	Cukrzyca	ryczałt	4,8

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Symglic, tabl. 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	20,81	27,09	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12
Symglic, tabl. 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	10,8	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glipizyd							
Glipizide BP, tabl. 5 mg	30 tabl.	5,4	6,92	4,12	Cukrzyca	ryczałt	6
Biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym							
Metformina							
Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	2,86	4,2	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,21
Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,47	6,72	6,72	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	9,77	13,8	13,8	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5,5	8,08	8,08	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	11,56	16,04	16,04	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	8,42	12,05	12,05	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	7,99	11,93	11,93	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	12,96	18,17	18,17	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,4	4,77	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,78
Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	6,8	9,44	8,39	Cukrzyca	ryczałt	4,25
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5,78	8,37	8,37	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	11,88	16,37	16,37	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	9,5	13,52	13,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	blister 60 sztuk	9,91	13,95	13,95	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glucophage 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5,99	8,59	8,39	Cukrzyca	ryczałt	3,4
Glucophage 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	4,03	5,43	4,19	Cukrzyca	ryczałt	4,44
Glucophage 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5,8	8,12	7,13	Cukrzyca	ryczałt	4,19
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	13,26	15,72	6,29	Cukrzyca	ryczałt	12,63
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	27,22	31,78	12,58	Cukrzyca	ryczałt	22,4
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	9,15	10,81	4,19	Cukrzyca	ryczałt	9,82
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	18,14	21,35	8,39	Cukrzyca	ryczałt	16,16
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	36,29	42	16,78	Cukrzyca	ryczałt	28,42
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	5,4	7,97	7,97	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	3,02	4,38	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,39
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	4	6,23	6,23	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metformax 500, tabl. , 500 mg	30 szt.	3,43	4,8	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,81
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5,72	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metformax 850, tabl. , 850 mg	30 szt.	5,29	7,58	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,65
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	7,88	9,47	4,19	Cukrzyca	ryczałt	8,48
Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	2,27	3,58	3,58	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,35	5,55	5,55	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,27	6,78	6,78	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metformin Galena, tabl. , 500 mg	30 tabl.	2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metformin Galena, tabl. , 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metifor, tabl. , 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5,71	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	11,43	15,9	15,9	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	17,14	23,1	23,1	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	22,85	30,09	30,09	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	8,58	12,21	12,21	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	3,24	4,6	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,61
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5,71	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Insuliny bazalne							
Insulina glargine i detemir							
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy po 3ml	213,84	242,64	242,64	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
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml	213,84	242,64	242,64		30%	72,79
Levemir, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml	219,91	249,02	242,64		30%	79,17
Insuliny ludzkie i insuliny izofanowe							
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiolka 10 ml	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	85,88	102,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,24
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawieszina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Polhumin N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Mieszanki insulinowe							
Insulina ludzka rozpuszczalna + insulina izofanowa							
Gensulin M30 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiolka 10 ml	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
Gensulin M30 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Gensulin M40 (40/60), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Gensulin M50 (50/50), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4
Humulin M3 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insuman Comb 25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawieszina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Mixtard 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	89,68	106,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	13,24
Mixtard 40 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
Mixtard 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
Polhumin Mix - 2, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkładów po 3 ml	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkładów po 3 ml	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkładów po 3 ml	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulina lispro + zawiesina protaminowa insuliny lispro							
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkładów po 3 ml	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulina aspart + insulina aspart krystalizowana z protaminą							
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73