

# Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar<sup>®</sup> (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

**Institut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, czerwiec 2016



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
<b>1. Cel i metodyka .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Populacja .....</b>	<b>7</b>
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	7
2.2. Definicje.....	7
2.3. Etiologia i patogenezę .....	7
2.4. Obraz kliniczny .....	9
2.5. Rozpoznanie .....	9
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie.....	10
2.7. Leczenie.....	11
2.7.1. <i>Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego</i> .....	11
2.7.2. <i>Wytyczne zagraniczne</i> .....	20
2.7.3. <i>Podsumowanie postępowania terapeutycznego</i> .....	24
2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	25
<b>3. Interwencja oceniana .....</b>	<b>28</b>
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	28
3.2. Substancja czynna i mechanizm działania .....	28
3.3. Wskazania do stosowania .....	29
3.4. Dawkowanie i sposób podania [4] .....	30
3.5. Przeciwwskazania.....	31
3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [4].....	31
3.7. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [4].....	33
3.8. Przedawkowanie .....	34
3.9. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania [4] .....	34
3.10. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania [4] .....	34
3.11. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	35
3.12. Aktualny status finansowania ze środków publicznych .....	38
<b>4. Interwencje opcjonalne .....</b>	<b>40</b>
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych wraz z uzasadnieniem .....	40
4.2. Charakterystyka wybranych komparatorów .....	42
4.2.1. <i>Insulina detemir (ID)</i> .....	42
4.2.2. <i>Insulina NPH (izofanowa)</i> .....	43
4.2.3. <i>Mieszanki insulinowe</i> .....	45
4.2.4. <i>Insulina posiłkowa (bolus)</i> .....	47

4.2.5.	<i>Terapie nieinsulinowe</i> .....	49
4.2.5.1.	Metformina .....	49
4.2.5.2.	Pochodne sulfonilomocznika .....	52
4.2.5.3.	Agoniści GLP-1 .....	55
4.2.5.4.	Inhibitory DPP-4 .....	59
4.2.5.5.	Inhibitory alfa-glukozydazy .....	65
4.2.5.6.	Tiazolidynediony .....	66
4.2.5.7.	Inhibitory SGLT-2 .....	70
4.2.6.	<i>Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce</i> .....	75
<b>5.</b>	<b>Wyniki zdrowotne</b> .....	<b>99</b>
<b>6.</b>	<b>Typ badania</b> .....	<b>103</b>
<b>7.</b>	<b>Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)</b> .....	<b>104</b>
<b>8.</b>	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>105</b>
<b>9.</b>	<b>Spis tabel</b> .....	<b>109</b>
<b>10.</b>	<b>Spis rysunków</b> .....	<b>110</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
██████████	Analiza problem decyzyjnego
██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: czerwiec 2016 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Eli Lilly Polska Sp. z o.o.*

## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DPP-4	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FBG	Poziom glikemii na czczo we krwi (ang. <i>fasting blood glucose</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FPG	Poziom glikemii na czczo w osoczu (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
GLP-1	Glukanopodobny peptyd 1 (ang. <i>glukagon-like-peptide-1</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glikowana
HOMA	Matematyczny model oceny insulinooporności (ang. <i>homeostatic model assesement</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ID	Insulina detemir (ang. <i>insulin detemir</i> )
IG	Insulina glargine (ang. <i>insulin glargine</i> )
MET	Metformina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
MIX	Mieszanki insulinowe (ang. <i>premixed insulin</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NPH	Insulina o pośrednim czasie działania, ludzka insulin protaminowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
TZD	Tiazolidynodion
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Abasaglar® w leczeniu cukrzycy typu 2. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest insulina glargine.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 we wnioskowanej populacji, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Eli Lilly Polska Sp. z o.o.*

## 2. POPULACJA

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Abasaglar® (substancja czynna: insulina glargine; podskórne iniekcje), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego [4].

### 2.2. Definicje

Cukrzyca obejmuje grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja WHO) [5, 6].

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10:

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

Główne typy cukrzycy według obowiązującej klasyfikacji WHO i ADA to:

- cukrzyca typu 1 (autoimmunologiczna i idiopatyczna) – spowodowana całkowitym zniszczeniem komórek  $\beta$  trzustki, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Wywoływać ją może proces immunologiczny lub nieustalony (charakter idiopatyczny); ICD-10: E10
- cukrzyca typu 2 – skutek postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności; ICD-10: E11
- cukrzyca o znanej etiologii – wywoływana przez różne czynniki: defekty genetyczne funkcji komórek  $\beta$ , defekty genetyczne działania insuliny, schorzenia zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatie, leki i substancje chemiczne, zakażenia, rzadkie postacie cukrzycy wywołane procesem immunologicznym, inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- cukrzyca ciążowa – nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, rozpoznane podczas ciąży; ICD-10: P70.2 [5, 6, 7, 8].

Rozpatrywany problem zdrowotny dotyczy jedynie chorych z cukrzycą typu 2 (ICD-10: E11).

### 2.3. Etiologia i patogeneza

W rozwoju cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska:

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym), a czynnikami środowiskowymi;
- współistnienie dwóch zaburzeń: różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność [5].

*Uwarunkowania genetyczne*

Możliwe jest monogenowe i wielogenowe dziedziczenie cukrzycy typu 2. Istotne znaczenie mają w tym przypadku geny transportera glukozy (GLUT2), kanałów potasowych, receptorów sulfonilomocznika, kanałów wapniowych i całej „kaskady” wewnątrzkomórkowej przemiany wapnia (np. kalmoduliny), białek strukturalnych ziarnistości wydzielniczych insuliny oraz geny odpowiedzialne za cukrzycę MODY (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*), której przebieg jest zbliżony do cukrzycy typu 2, a objawy pojawiają się w wielu 15 – 35 lat [5, 9].

*Czynniki środowiskowe*

Najistotniejszym nabytym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 jest otyłość, zwłaszcza brzuszna. W miarę zwiększania się wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) oraz stosunku obwodu talii i bioder (WHR, ang. *waist-hip ratio*) rośnie zagrożenie wystąpienia cukrzycy. Niekorzystny związek pomiędzy otyłością a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 wynika z insulinooporności powodowanej przez otyłość. Mała aktywność fizyczna nie tylko sprzyja rozwojowi otyłości, ale także hamuje utlenianie glukozy, zmniejsza aktywność komórkowych transporterów glukozy i nasila efekt zwiększonej produkcji wolnych kwasów tłuszczowych. Innymi czynnikami środowiskowymi są także pozostałe czynniki zagrożenia, wyróżniające grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy [5, 9].

*Insulinooporność i zaburzenia wydzielania insuliny*

Określenie „insulinooporność” oznacza brak zdolności organizmu do prawidłowej odpowiedzi na insulinę, niewrażliwość tkanek docelowych na ten hormon. Wynika to z opornością na metaboliczne efekty działania insuliny takie jak, supresja endogenna, wątrobowa produkcja glukozy, stymulacja tkankowego wychwytu glukozy i syntezy glikogenu, hamowanie aktywności lipolitycznej tkanki tłuszczowej [9]. Do mechanizmów nabytej insulinooporności zalicza się:

- glukotoksyczność – hiperglikemia negatywnie wpływa na działanie insuliny i jej wydzielania przez komórki β;
- lipotoksyczność – podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych powoduje:
  - upośledzenie magazynowania i oksydacji glukozy,
  - nadmierną wątrobową produkcję glukozy,
  - zahamowanie endogennej sekrecji insuliny,
  - hipertriglicerydemię;
- otyłość centralna (trzewna) – istnieje odwrotna zależność pomiędzy wrażliwością na insulinę a ilością trzewnej tkanki tłuszczowej [9, 10].

Oprócz obwodowej insulinooporności istotnym zjawiskiem związanym z wystąpieniem cukrzycy typu 2 są zaburzenia wydzielania insuliny przez komórki β wysp Langerhansa trzustki, których charakterystykę zamieszczono tabeli poniżej [9].

**Tabela 1. Zmiany czynnościowe i morfologiczne u osób chorych na cukrzycę [9].**

Zaburzenia funkcji komórek β	Zmiany morfologii wysp trzustkowych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upośledzona wczesna faza wydzielania insuliny;</li> <li>• Opóźnione lub zmniejszone wydzielania insuliny;</li> <li>• Zmniejszona zdolność kompensowania przez komórki β narastającej insulino oporności;</li> <li>• Nieprawidłowości szybkich pulsów i całodobowych oscylacji;</li> <li>• Wzrost wydzielania pro insuliny;</li> <li>• Upośledzenie efektu inkretynowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowane zmniejszenie ilości komórek β;</li> <li>• Obecność złogów amyloidu;</li> <li>• Nieznaczne zwiększenie ilości komórek α;</li> <li>• Zaburzenie architektoniki wysepek trzustkowych</li> </ul>



## 2.4. Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są nieswoiste i różnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką przebiegu choroby. Obraz kliniczny cukrzycy jest uzależniony także od stopnia hiperglikemii i współistnienia późnych powikłań [5, 9]. Ponad 50% (niektóre źródła podają nawet 70% [11]) przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Typowymi objawami cukrzycy są:

- wielomocz (poliuria);
- wzmożone pragnienie (polidypsja);
- zmęczenie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glikozurii);
- niezamierzony spadek masy ciała;
- zmiany ropne na skórze oraz stany zapalne narządów moczowo-płciowych;
- zaburzenia widzenia;
- zaburzenia koncentracji;
- wystąpienie objawów dławicy piersiowej, chromania przestankowego;
- zapalenie jamy ustnej [5, 6, 9].

W 85% przypadków cukrzycy typu 2 występuje otyłość, najczęściej typu brzuszego [5].

## 2.5. Rozpoznanie

Wśród grup ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 wyróżnia się osoby:

- powyżej 45 roku życia;
- z nadwagą lub otyłością [BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); > 94 cm (mężczyźni)];
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- mało aktywne fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- kobiety z przebytą cukrzycą ciążową;
- kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ( $\geq 140/90$  mm Hg);
- z dyslipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL z < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)];
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników;
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego [5, 6].

Ponadto obecność nadciśnienia tętniczego lub otyłości w rodzinie chorego także predysponuje do wystąpienia cukrzycy typu 2 [5].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego cukrzycę rozpoznaje się jeśli spełnione zostaje jedno z poniższych kryteriów:

- objawy hiperglikemii i glikemia przygodna  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l);
- 2-krotnie glikemia na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) – jeżeli nie stwierdza się jednoznacznej hiperglikemii z ostrym niewyrównaniem metabolicznym i glikemią  $\geq 11,1$  mmol/l, należy potwierdzić uzyskany wynik innego dnia;
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, ang. oral glucose tolerance test) według WHO  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) [5, 6].

Zaleca się dokonywanie oznaczeń glikemii w osoczu krwi żyłnej. Badanie na czczo oznacza pobranie krwi 8-14 godzin od ostatniego posiłku. OGTT wykonuje się, jeśli wynik jednokrotnego pomiaru glikemii na czczo wyniesie

5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl), a także w sytuacji jeśli przy glikemii <5,6 mmol/l (100 mg/dl) istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy [5].

Obecnie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) do diagnostyki cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość decyzyjną (odcinka) HbA<sub>1c</sub> w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji [6]

Według zaleceń klinicznych *American Diabetes Association* (ADA) dopuszcza się oznaczenie HbA<sub>1c</sub> w celu rozpoznania cukrzycy pod warunkiem spełniania standardów oznaczania wg DCCT, tj. metodą HPLC: stan przedcukrzycowy rozpoznaje się, gdy HbA<sub>1c</sub> wynosi 5,7 - 6,4%, a cukrzycę przy HbA<sub>1c</sub> ≥6,5% [7].

W celu potwierdzenia diagnozy cukrzycy typu 2 przeprowadza się dodatkowo następujące badania laboratoryjne, których opis zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Dodatkowe badania laboratoryjne w diagnostyce cukrzycy typu 2 [5, 9]**

Badanie	Metoda
hemoglobina glikowana (HbA <sub>1c</sub> )	metody chromatograficzna i immunologiczna
stężenie fruktozaminy	metoda spektrofotometryczna
obecność glukozy oraz ciał ketonowych w moczu, a także ciał ketonowych we krwi	metody paskowe lub enzymatyczne z pomiarem spektrofotometrycznym lub amperometrycznym
stężenie insuliny oraz c-peptydu we krwi	metody radioimmunologiczne oraz izotopowe metody immunochemiczne
przeciwciała przeciwko antygenom wysp Langerhansa	metoda immunofluorescencji pośredniej, radioimmunologiczna lub niezotopowa metoda immunochemiczna
stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów	badanie biochemiczne krwi
obciążenie glukozą	test dożylny
ocena wrażliwości na insulinę	metoda HOMA

Oznaczenia HbA<sub>1c</sub> dokonuje się także w celu monitorowania efektywności zastosowanego leczenia. Badanie odsetka HbA<sub>1c</sub> odzwierciedlającego średnie stężenie glukozy we krwi, należy wykonywać jeden raz w roku u pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia. U pacjentów nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA<sub>1c</sub> co najmniej raz na kwartał. Oznaczenia HbA<sub>1c</sub> powinny być wykonywane metodami analitycznymi certyfikowanymi przez *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) [6, 12]. Możliwe jest wykonywanie oznaczeń HbA<sub>1c</sub> poza laboratorium, w trybie POCT (*point-of-care testing*), pod warunkiem używania metody i analizatora certyfikowanych w NGSP [6].

## 2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β. W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest

kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki  $\beta$  (gdy z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny – szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek  $\beta$ , a gdy sprawność wydzielnicza komórek  $\beta$  jest duża – hiperinsulinemia może sprzyjać postępowi miażdżycy). Gdy rezerwy wydzielnicze komórek  $\beta$  zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie prócz leków poprawiających insulinowrażliwość, także leki pobudzające wydzielanie insuliny. Gdy dalsze wyczerpywanie rezerw komórek  $\beta$  – leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi jest nieskuteczne i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną [5].

Najistotniejszy wpływ na rokowanie cukrzycy typu 2 mają powikłania sercowo-naczyniowe. Lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii [5].

Powikłania występujące u chorych na cukrzycę dzieli się na ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań zaliczamy: kwasicę i śpiączkę ketonową, nieketonową hiperglikemię hiperosmolarną, kwasicę mleczanową, hipoglikemię polekową. Powikłania przewlekłe w głównej mierze związane są z trudnościami w osiągnięciu kryteriów wyrównania cukrzycy i są to powikłania naczyniowe [5, 9, 13]. Częstym powikłaniem cukrzycy typu 2 jest choroba niedokrwienna serca i choroby układu krążenia. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest trzykrotnie częstsze u osób z cukrzycą w stosunku do osób bez cukrzycy. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się:

- powikłania nerkowe - nefropatia cukrzycowa (występuje u 3-50% chorych na cukrzycę typu 2), tubulopatie, nawracające zakażenie układu moczowego, martwica brodawek nerkowych);
- powikłania narządu wzroku - porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma, jaskra wtórna krwotoczna, retinopatia cukrzycowa (występuje u 5% chorych w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2, po 30 latach trwania choroby obserwuje się ją u 60% chorych);
- neuropatia cukrzycowa (najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy; występuje u 90% chorych) i stopa cukrzycowa [5, 9, 13].

Wśród powikłań makroangiopatycznych należy wyróżnić: rozwój miażdżycy, zaburzenia lipidowe, chorobę niedokrwienną serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych oraz nadciśnienie tętnicze krwi [5, 9].

Obniżenie HbA<sub>1c</sub> o 1% powoduje zmniejszenie ryzyka: zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12%, zgonu z powodu choroby tętnic obwodowych o 43%, niewydolności serca o 16%. Natomiast obniżenie ciśnienia tętniczego o 10 mmHg zmniejsza ryzyko: zawału serca o 12%, udaru mózgu o 18%, chorób tętnic obwodowych o 16%, niewydolności serca o 12% [5, 9, 13].

Umieralność w Polsce z powodu cukrzycy typu 2 wynosi ~15/100 000 osób (u chorych powyżej 75 rż. wynosi >120/100 000 przypadków). Najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z cukrzycą typu 2 są powikłania sercowo-naczyniowe (70% zgonów) [5].

## 2.7. Leczenie

### 2.7.1. Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 roku leczenie cukrzycy powinno być kompleksowe i wymaga zastosowania kilku metod równocześnie, do których zalicza się:

- edukację terapeutyczną;
- leczenie dietetyczne;
- wysiłek fizyczny;
- leczenie farmakologiczne: doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami działającymi na układ inkretynowy, insuliną;

- zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej;
- leczenie powikłań cukrzycy [5, 6].

W oparciu o zasady postępowania w cukrzycy zamieszczone w Wytycznych Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, celem leczenia cukrzycy jest:

- likwidacja objawów i zapewnienie dobrej jakości życia,
- osiągnięcie długości życia zbliżonej do średniej populacji,
- zapobieganie odległym powikłaniom cukrzycy [11].

Osiągnięcie powyższych celów powinno być priorytetem w praktyce klinicznej i jest ono możliwe dzięki, dostosowanej do stanu pacjenta i zaawansowania choroby, terapii mającej na celu uzyskanie właściwego wyrównania gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osiągnięcie optymalnego ciśnienia krwi i właściwej masy ciała oraz zwalczanie nałogu palenia tytoniu [11].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ustaliło wartości docelowe w zakresie glikemii, gospodarki węglowodanowej, ciśnienia tętniczego i lipidogramu stanowiące kryteria oceny zastosowanej terapii przeciwcukrzycowej. Do kryteriów tych zalicza się:

- kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej - HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% (≤53 mmol/mol);
- kryteria wyrównania glikemii:
  - a) cel: HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% (≤48 mmol/mol):
    - w odniesieniu do cukrzycy typu 1, gdy dążenie do celu nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia (glikemia na czczo i przed posiłkami również w samokontroli: 80-110 mg/dl (4,4-6,1 mmol/l), a glikemia 2 godziny po rozpoczęciu posiłku – podczas samokontroli: <140 mg/dl (7,8 mmol/l));
    - w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2;
    - u dzieci i młodzieży, niezależnie od typu choroby (przy ocenie profilu glikemii w odniesieniu do docelowych wartości HbA<sub>1c</sub> należy się kierować przelicznikiem w tabeli poniżej odnoszącym wartość HbA<sub>1c</sub> do średniej dobowej i zakresu stężeń glukozy we krwi);
  - b) cel: HbA<sub>1c</sub> ≤ 8% (≤ 64 mmol/mol):
    - u chorych z zaawansowanym wiekiem i/lub cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał i/lub udar mózgu) i/lub innymi chorobami towarzyszącymi;
  - c) cel: HbA<sub>1c</sub> ≤ 6% (≤ 42 mmol/mol) u kobiet planujących ciążę i będących w ciąży;
- kryteria wyrównania gospodarki lipidowej:
  - stężenie cholesterolu całkowitego: < 175 mg/dl (< 4,5 mmol/l);
  - stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l);
  - stężenie cholesterolu frakcji LDL u młodych chorych na cukrzycę typu 1 (<40 r.ż.): dopuszczalna wartość: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l);
  - stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)];
  - stężenie cholesterolu „nie HDL”: < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l);
  - stężenie triglicerydów: < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).
- kryteria wyrównania ciśnienia tętniczego:
  - ciśnienie skurczowe: < 140 mm Hg;
  - ciśnienie rozkurczowe: < 90 mm Hg [6].

Tabela 3. Związek między odsetkiem HbA<sub>1c</sub> a średnim stężeniem glukozy w osoczu [6, 7]

HbA <sub>1c</sub> w % (mmol/mol)	Średnie stężenie glukozy w osoczu*		Średnia glikemia na czczo		Średnia glikemia przed posiłkiem		Średnia glikemia po posiłku	
	[mg/dl]	[mmol/l]	[mg/dl]	[mmol/l]	[mg/dl]	[mmol/l]	[mg/dl]	[mmol/l]
6 (42)	126	7,0						
<6,5			122	6,8	118	6,5	144	8,0
6,5 – 6,99 (48)			142	7,9	139	7,7	164	9,1
7 (53)	154	8,6						
7,0 - 7,49 (53)			152	8,4	152	8,4	176	9,8
7,5 – 7,99 (58)			167	9,3	155	8,6	189	10,5
8 (64)	183	10,2						
8 – 8,5 (64 –			178	9,9	179	9,9	206	11,4
9 (75)	212	11,8						
10 (86)	240	13,4						
11 (97)	269	14,9						
12 (108)	298	16,5						

Dane przedstawiono jako 95% CI. \*Oszacowania w oparciu o dane ADAG z ok 2700 pomiarów glukozy przez okres 3 miesięcy na pomiar HbA<sub>1c</sub> u 507 dorosłych z cukrzycą typu 1, 2 lub bez cukrzycy; korelacja między HbA<sub>1c</sub> a średnia glukozą wynosiła 0,92 (wg ADA 2016 [1])

Obok metod nefarmakologicznych (dieta, higieniczny tryb życia, kontrolowany wysiłek fizyczny), podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2 odgrywają doustne leki przeciwcukrzycowe, które dzieli się na dwie grupy w zależności od ich wpływu na gospodarkę węglowodanową:

- leki hipoglikemizujące – pochodne sylfonylomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
  - pochodne biguanidu (metformina);
  - inhibitory  $\alpha$ -glikozydazy (akarboza);
  - leki działające na układ inkretynowy: inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DDP-IV, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) oraz agoniści receptora GLP-1 (ang, glucagon-like-peptide-1, np. eksenatyd, liraglutyd) [5].

W oparciu o Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, w poniższej tabeli zestawiono porównanie mechanizmu działania dostępnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych przed rozpoczęciem insulinoterapii, przeciwskazań do ich stosowania oraz zdarzeń niepożądanych, które mogą wywoływać [6]. Zgodnie z tabelą wszystkie w z wymienionych leków mają dużą siłę działania za wyjątkiem inhibitora  $\alpha$ -glukozydazy (słaba siła działania) oraz inhibitorów DPP-IV (średnia siła działania).

Tabela 4. Doustne leki stosowane w terapii cukrzycy typu 2 [6]

	Metformina	Pochodne SM	Inhibitor $\alpha$ -glukozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-IV	Agonista PPAR- $\gamma$ (pioglitazon)	Inhibitory SGLT-2
<b>Efekt/ mechanizm</b>	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Poprawa wrażliwości obwodowej na insulinę	Zwiększenie wydzielenia insuliny	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Zwiększenie wydzielenia insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie taknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzieleniej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Indukcja cukromoczu
<b>Wpływ na HbA1c</b>	↓ 1 – 2%	↓ 1 – 2%	↓ 0,5 – 1,0%	↓ 1 – 2,5%	↓ 1 – 2%	↓ 1 – 2%	↓ 1 – 2%
<b>Wpływ na glikemię na czczo (mg/dl)</b>	↓ 60 - 70	↓ 60 - 70	↓ 20 – 30 (glikemii poposiłkowej)	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 20 - 30
<b>Insulina w osoczu</b>	↓	↑ ↑	↔ ↔	↑ ↑	↑	↓	↓
<b>Cholesterol frakcji LDL</b>	↓	↔ ↔	↔ ↔	↓	↓ lub ↔	↔ ↔	↔ ↔
<b>Cholesterol frakcji HDL</b>	↑	↔ ↔	↔ ↔	↓	↓	↑	↑
<b>Triglicerydy</b>	↓	↔ ↔	↔ ↔	↓	↔ ↔	↓	↔ ↔
<b>Masa ciała</b>	↓ lub ↔	↑	↔ ↔	↓ ↓	↔ ↔	↑	↓
<b>Ryzyko hipoglikemii</b>	↔ ↔	↑	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
<b>Działania niepożądane</b>	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotne nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia



<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm</p>	<p>Spiączki cukrzycowe, niewydolność narządów (serca, nerek), ciąża</p>	<p>Choroby przewodu pokarmowego, ciąża</p>	<p>Neuropatia złodkowo-jelitowa, brak rezerw komórk beta</p>	<p>Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego</p>	<p>Niewydolność nerek, niewydolność wątroby</p>	<p>Niewydolność nerek</p>
-------------------------	--	---	--	--	--	---	---------------------------

W sytuacji kiedy leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 przy zastosowaniu metod polegających na zmianie stylu życia i podawaniu jednego leku doustnego staje się nieskuteczne i nie przynosi pożądanego efektu w postaci uregulowania gospodarki węglowodanowej, zaleca się stosowanie dwóch lub niekiedy trzech leków doustnych [6, 14, 15, 16]. Podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania [6, 15, 16]. Połączenia doustnych leków przeciwcukrzycowych zalecane w praktyce klinicznej są następujące:

- w terapii skojarzonej dwulekowej:
  - metformina + pochodna sulfonilomocznika;
  - metformina + lek inkretynowy (agonista receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-IV);
- w terapii skojarzonej trzylekowej:
  - metformina + pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy;
  - metformina + pochodna sulfonilomocznika + akarboza;
  - metformina + lek inkretynowy + akarboza [5, 6].

Połączenia o słabszej udowodnionej skuteczności lub bezpieczeństwie:

- pochodna sulfonilomocznika + akarboza;
- pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy;
- pochodna sulfonilomocznika + lek inkretynowy + akarboza [5, 6].

Jeśli glikemia nie jest dobrze wyrównywana pomimo stosowania dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i leku inkretynowego), zaleca się dołączenie trzeciego leku z innej grupy. Korzystne w leczeniu cukrzycy typu 2 jest skojarzenie leków doustnych z insuliną. Taka forma terapii stanowi pomost między leczeniem doustnym a insulinoterapią [5]. Wskazaniem do insulinoterapii poza cukrzycą typu 1 (u dzieci i młodzieży, u dorosłych, cukrzyca LADA od chwili rozpoznania) jest cukrzyca typu 2 w przypadku:

- wtórnej nieskuteczności leków doustnych ( $HbA_{1c} > 7\%$  pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej);
- przeciwwskazań do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie);
- leczenia czasowego w:
  - świeżo rozpoznanej cukrzycy ze znaczną hiperglikemią ( $> 16,7$  mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi;
  - celu opanowania glukotoksyczności;
  - ostrym zespołem wieńcowym;
  - udarze mózgu;
  - ostrych stanach zapalnych, urazach i innych stanach nagłych;
  - kortykoterapii;
  - czasie okołoperacyjnym;
  - ciąży [5, 6].

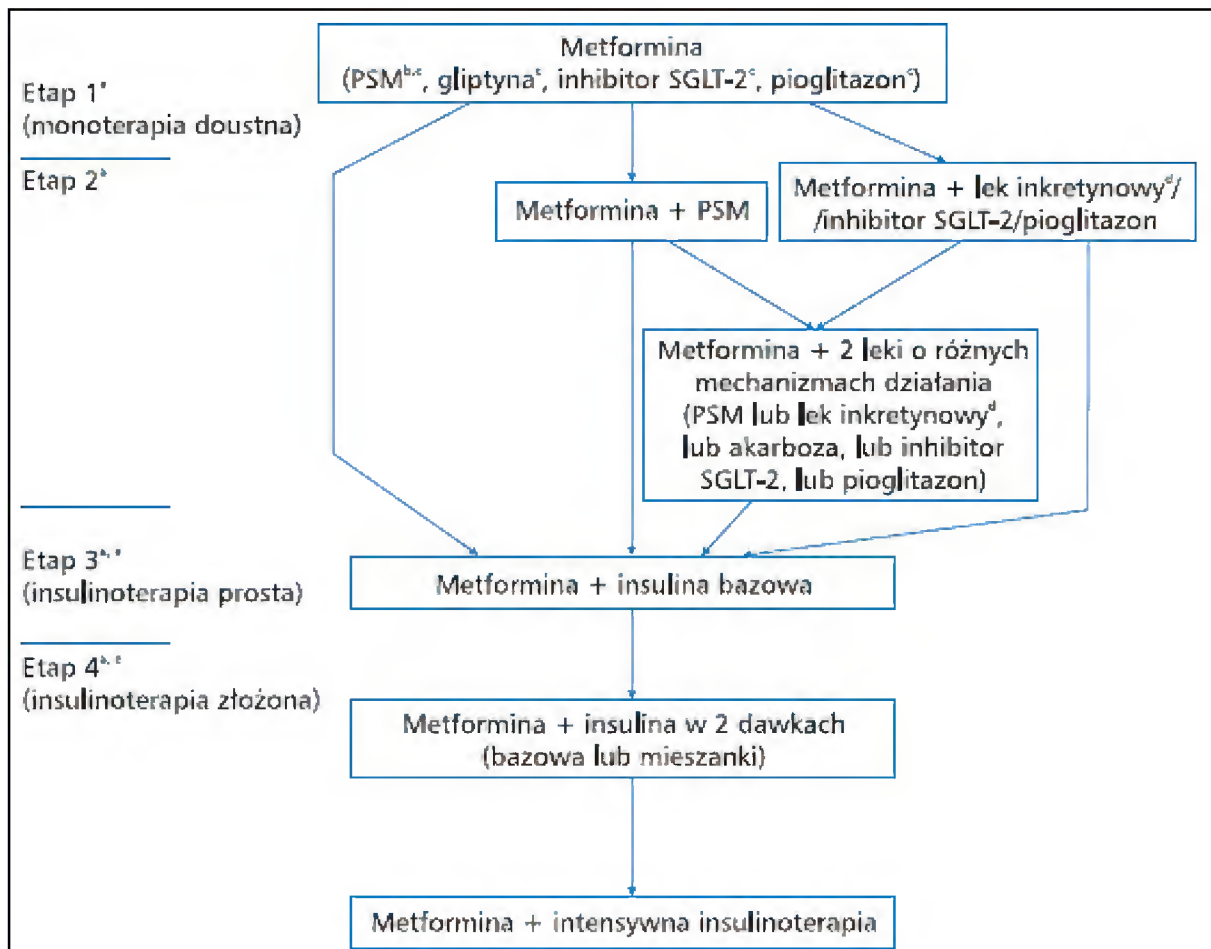
Zarówno Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (*American Diabetes Association – ADA*), Europejskie Towarzystwo Badania Cukrzycy (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*), jak i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, zalecają leki działające na układ inkretynowy (agoniści receptora dla GLP-1 i inhibitory dipeptydylopeptydazy, czyli DPP-IV) jako leki drugiego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 [6, 7, 16]. Zastosowanie tych leków może być korzystne u osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia hipoglikemii, a także u osób ze wskazaną redukcją masy ciała. Zaleca się dołączenie leków inkretynowych do metforminy w drugim etapie leczenia, albo dołączenie ich jako trzeciego leku do terapii dwoma lekami doustnymi [6, 17].

Zastosowanie leków inkretynowych stanowi bardzo duży postęp w leczeniu cukrzycy typu 2. Leki te zwiększają poposiłkowe wydzielanie insuliny oraz normalizują glikemię i  $HbA_{1c}$ , bez ryzyka hipoglikemii i zwiększenia masy ciała poprzez przywracanie prawidłowego działania osi jelitowo-trzustkowej. Leki te są bezpieczne i stanowią nową wartościową opcję terapeutyczną [17].



Na poniższym rysunku przedstawiono algorytm postępowania w cukrzycy typu 2 oparty o najnowsze Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [6].

Rysunek 1. Praktyczny algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg. zaleceń PTD z 2016 roku [6]



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

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca przyjęcie schematu postępowania mającego na celu obniżenie hiperglikemii poprzez wdrożenie metod leczenia uwzględniających oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2 (tj. insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny). Konieczne jest dostosowanie etapu leczenia do progresywnego charakteru choroby [6].

Etap 1. należy opierać o monoterapię oraz modyfikację stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), obniżenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonilomocznika (SFM). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości w obrębie przewodu pokarmowego, zaleca się jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki. Skuteczność terapeutyczną metforminy można oceniać dopiero po kilkutygodniowej terapii z jej użyciem. W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-IV lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu) (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii). W takiej sytuacji inhibitory DPP-IV i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca [6].

Skojarzona terapia doustna stanowiąca Etap 2. może przyjąć dwie formy: (opcja I) modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-IV lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ; (opcja II) modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory alfa-glikozydazy (akarboza), inhibitory DPP-IV, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ [6].

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3 [6].

Etap 3. polega na modyfikacji stylu życia oraz wprowadzeniu insulinoterapii prostej, zwłaszcza z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH lub analog długodziałający), z ewentualną kontynuacją podawania metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze [6].

Na Etapie 4. algorytmu postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 zalecana jest insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze oraz sugerowaną na każdym etapie choroby modyfikację stylu życia.

Jeśli modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, wskazane jest stosowanie w modelu terapeutycznym leku inkretynowego (agonista GLP-1 lub gliptyna) lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR-γ [6].

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego algorytm insulinoterapii jest następujący:

- podawanie insuliny średnio lub długo działającej w jednym wstrzyknięciu: w przypadku hiperglikemii porannej – wieczorem, w przypadku normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia – rano (możliwe także wstrzyknięcia wielokrotne);
- dawka początkowa insuliny wynosi 0,2 j./kg m.c. lub 10 j.;
- leki doustne można stosować w średniej dawce dobowej u osób leczonych insuliną:
  - w przypadku współistnienia otyłości należy zalecić terapię skojarzoną składającą się z połączenia insuliny z metforminą lub z inhibitorami α-glikozydazy albo też z inhibitorem DPP-IV posiadającym stosowną rejestrację;
  - w wypadku prawidłowej masy ciała można rozważyć jej skojarzenie z pochodnymi sulfonilomocznika;
- weryfikacja wyrównania glikemii w ciągu 4–5 dni ze stopniowym zwiększeniem dawki o 4–8 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania;
- w przypadku zapotrzebowania na insulinę > 40 j. na dobę można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek; wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny;
- w przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 j. na dobę należy rozważyć trzecie wstrzyknięcie insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego w porze obiadu, ewentualnie rozważyć wdrożenie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć (intensywnej insulinoterapii);
- podczas stosowania dużych dawek insuliny, powyżej 100 j. na dobę (świadczących o insulinooporności), należy uwzględnić przyczyny takiego zjawiska i wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych [6].

#### *Subpopulacja chorych w podeszłym wieku*

W postępowaniu terapeutycznym w cukrzycy typu 2 osób w wieku podeszłym należy uwzględnić rokowanie. Jeśli stan ogólny i choroby współistniejące, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego, oddechowego i nerwowego, wskazują, że oczekiwany czas życia wynosi < 10 lat, zaleca się złagodzić kryteria wyrównania gospodarki

węglowodanowej, aby zapewnić dobrą jakość życia (przede wszystkim mając na celu unikanie hipoglikemii i minimalizowanie objawów hiperglikemii). Dotyczy to także kryteriów lipidowych i ciśnienia tętniczego [5, 6].

U osób w podeszłym wieku można stosować wszystkie metody leczenia cukrzycy typu 2, jednak z pewnymi ograniczeniami. Wdrożenie diety cukrzycowej może być kłopotliwe ze względu na nawyki żywieniowe osób starszych. Aktywność fizyczną ograniczają choroby współistniejące. Częściej obserwuje się przeciwwskazania do stosowania metforminy. Ze względu na ryzyko hipoglikemii, zwłaszcza nocnej, nie zaleca się podawać długo działających pochodnych sulfonilomocznika mających aktywne metabolity. Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika należy rozpoczynać od małych dawek ze względu na ryzyko hipoglikemii. Podawanie inhibitorów DPP-IV, agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitora  $\alpha$ -glukozydazy (oraz agonistów PPAR- $\gamma$ , czy inhibitorów SGLT-2) nie ma żadnych przeciwwskazań dla osób >65 r.ż. Leki te mogą być wyjątkowo korzystne w tej grupie wiekowej ze względu na znikome ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Nie należy stosować agonisty PPAR- $\gamma$  u osób z nawet niewielką niewydolnością serca [5, 6].

W cukrzycy typu 2 korzystne jest także kojarzenie insuliny i leków doustnych, stanowiące etap przejściowy do pełnej insulinoterapii. Dopuszczalne jest stosowanie wszystkich modeli insulinoterapii. Rozpoczynając lub modyfikując insulinoterapię, należy wybierać te preparaty, które charakteryzują się jak najmniejszym ryzykiem hipoglikemii. Intensywną insulinoterapię prowadzi się w cukrzycy typu 2 u osób aktywnych, których słaba kontrola glikemii przy użyciu leków doustnych wymaga podania insuliny. Najczęściej stosuje się mieszanki insulinowe. U niektórych osób w podeszłym wieku (> 80 lat) można zrezygnować z insuliny bazalnej (o średnim lub długim okresie działania) i stosować tylko wstrzyknięcia insuliny krótko działającej przed posiłkami, jeśli nie występuje znaczna hiperglikemia na czczo [5, 6].

#### *Subpopulacja chorych z niewydolnością nerek*

Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u pacjentów z cukrzycą, u których chorobą współistniejącą jest niewydolność nerek oprócz monitorowania czynności nerek i wprowadzenia/kontynuowania leczenia nefrologicznego, należy skorygować dawki stosowanych leków przeciwcukrzycowych [PTD 2016]. Poniżej zestawiono zalecenia dotyczące dawkowania metforminy oraz częstości monitorowania czynności nerek w zależności od zaawansowania ich niewydolności nerek:

- eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – brak przeciwwskazań do metforminy, monitoring czynności nerek raz w roku;
- eGFR 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – można kontynuować stosowanie metforminy, monitoring czynności nerek co 3-6 miesięcy;
- eGFR 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – możliwe kontynuowanie podawania metforminy w zmniejszonej (do 50%) dawce, nie należy rozpoczynać leczenia metforminą u nowozdiagnozowanych chorych, monitoring czynności nerek co 3 miesiące;
- eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – nie należy stosować metforminy [6].

U chorych na cukrzycę typu 2 z niewydolnością nerek stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane [6, 18].

Natomiast terapia inhibitorami dipeptydylopeptydazy IV za względu na dobry profil bezpieczeństwa i wysoką tolerancję, w tym również bezpieczeństwo podawania w łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek, stosowanie wildagliptyny w tej populacji pacjentów jest dopuszczalne po, stosownej do stopnia zaawansowania niewydolności nerek, modyfikacji dawki leku [19].

Dodatkowo należy wskazać, że najnowsze wytyczne PTD [2016] podkreślają przewagę długodziałających analogów insuliny nad insuliną izofanową jako insuliną bazową (podstawową). Podkreślono, że leczenie oparte na długodziałających analogach insuliny wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii nocnych i ciężkich [86].

## 2.7.2. Wytyczne zagraniczne

Analizę wytycznych praktyki klinicznej na świecie wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz towarzystwa naukowe (ogólnoświatowe, amerykańskie, kanadyjskie, szkockie i brytyjskie). Łącznie odnaleziono 8 wytycznych postępowania klinicznego, które zostały opublikowane w latach od 2010 do 2016. Trzy z odnalezionych dokumentów dotyczyły populacji pediatrycznej i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Tabela 5. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/ American College of Endocrinology (ACE)/ 2016 [15]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optymalizacja stylu życia, która nie będzie wpływać na opóźnianie wdrożenia niezbędnej farmakoterapii, lecz będzie towarzyszyła na każdym etapie leczenia cukrzycy.</li> <li>• Cel terapeutyczny zindywidualizowany: u pacjentów bez towarzyszących ciężkich chorób i w grupie niskiego ryzyka hipoglikemicznego <math>HbA_{1c} \leq 6,5\%</math>; u pacjentów z towarzyszącymi ciężkimi chorobami i w grupie ryzyka hipoglikemii <math>HbA_{1c} &gt; 6,5\%</math>;</li> <li>• W monoterapii, jeśli wartość wyjściowa <math>HbA_{1c}</math> wynosi poniżej 7,5%, rekomendowane są w kolejności: metformina (preferowana), agoniści GLP-1, SGLT-2i, DPP-4, tiazolidynodiony (stosować ostrożnie), inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy, pochodne sulfonilomocznika lub glinidy (stosować ostrożnie). Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność, metformina jest najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w monoterapii i zazwyczaj stanowi najbardziej odpowiedni wybór w początkowym etapie leczenia (jeśli brak przeciwwskazań takich jak: choroby nerek, wątroby, wysokie ryzyko kwasicy mleczanowa oraz nietolerancja).</li> <li>• Jeśli w monoterapii cel terapeutyczny nie zostaje osiągnięty do 3 miesięcy należy wdrożyć terapię skojarzoną z dodatkowym lekiem, jeśli w ciągu kolejnych 3 miesięcy brak efektu przechodzi się do terapii trójlekowej, z kolei po następnych 3 miesiącach przy nieosiągniętym celu leczenia wdraża się insulinę lub zwiększa dawkę insuliny;</li> <li>• W terapii skojarzonej dwulekowej (zalecanej u pacjentów z <math>HbA_{1c} &gt; 7,5\%</math>) zaleca się podawanie metforminy w połączeniu z agonistą receptora GLP-1, inhibitorem SGLT-2 lub DPP-IV, tiazolidynodionem (ostrożnie), insuliną bazalną (ostrożnie), kolesewelamem, bromokryptyną o szybkim uwalnianiu, inhibitorami alfa-glukozydazy oraz pochodną sulfonilomocznika lub glinidem (ostrożnie). Inhibitory DPP-IV oraz agoniści receptora GLP-1 mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż glinidy i pochodne sulfonilomocznika. Inhibitory DPP-IV nie powodują przyrostu masy ciała. Agoniści receptora GLP-1 charakteryzują się natomiast wyższą skutecznością w obniżaniu poziomu glukozy poposiłkowej.</li> <li>• W trójlekowej terapii doustnej zaleca się następujące skojarzenia (w populacji pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania metforminy) metforminy z lekami 1 linii + lek drugiej linii o odmiennym działaniu, np: metformina + agonista GLP-1 + TZD; metformina + agonista GLP-1 + glinid; metformina + agonista GLP-1 + SFM; metformina + inhibitor DPP-IV + TZD; metformina + inhibitor DPP-IV + glinid oraz metformina + inhibitor DPP-IV + SFM.</li> <li>• U pacjentów z <math>HbA_{1c} &gt; 9\%</math> objawowych większą korzyść przyniesie dodana terapia insulinowa, a u bezobjawowych terapia dwu lub trzy-lekowa.</li> </ul>



Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>The American Diabetic Association (ADA)/ 2016 [7]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cel terapeutyczny u wielu dorosłych z cukrzycą to HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (53 mmol/mol) (A); u wybranych pacjentów nie będących w grupie ryzyka hipoglikemii i innych AEs leczenia HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5% (48 mmol/mol) – pacjenci z krótko trwającą cukrzycą, typu 2 leczonych tylko metforminą ze zmianą stylu życia, z długim oczekiwanym czasem życia, lub bez znaczącej choroby sercowo-naczyniowej (C); u pacjentów z ciężką hipoglikemią w wywiadzie, ograniczoną długością życia, powikłaniami mikro i makronaczyniowymi itp. u których cel leczenia jest trudny do zrealizowania HbA<sub>1c</sub> &lt;8% (64 mmol/mol) (B).</li> <li>• W cukrzycy typu 2 zalecana metformina (jeśli nie przeciwwskazana i tolerowana) (A); należy rozważyć terapię insulinową (z lub bez dodatkowych leków) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 i znacząco objawowymi i/lub z podniesioną glukozą we krwi lub HbA<sub>1c</sub> (E); w przypadku braku osiągnięcia celu terapeutycznego HbA<sub>1c</sub> w okresie do 3 miesięcy stosowania nie insulinowej monoterapii w najwyższych tolerowanych dawkach, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (A); w wyborze leku powinno się kierować dobrem pacjenta z rozważeniem skuteczności, kosztów, potencjalnych działań niepożądanych, masy ciała, chorób towarzyszących, ryzyka hipoglikemii i preferencji pacjenta (E); u pacjentów, u których nie można osiągnąć celu terapeutycznego w monitorowaniu glikemii nie należy opóźniać wdrożenia terapii insulinowej (B).</li> <li>• W drugiej linii leczenia wprowadza się dwulekową terapię skojarzoną opartą o metforminę i jeden z leków: pochodna sulfonilomocznika, tiazolidinedion, inhibitor DPP-IV, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1 lub insulina bazalna.</li> <li>• W trzylekowej terapii stosuje się metforminę+pochodne sulfonilomocznika + (tiazolidinedion lub inhibitor DPP-4 lub SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1 lub insulinę) lub metforminę +tiazolidinedion+ (pochodna sulfonilomocznika lub inhibitor DPP-4 lub SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1 lub insulina) lub metformina + inhibitor DPP-4 + (pochodna sulfonilomocznika lub tiazolidinedion lub inhibitor SGLT-2 lub insulina) lub metformina + inhibitor SGLT-2 + (pochodna sulfonilomocznika lub tiazolidinedion lub inhibitor DPP-4 lub insulina) lub metformina + agonista receptora GLP-1 +(pochodna sulfonilomocznika lub tiazolidinedion lub insulina) lub metformina + insulina bazalna +(tiazolidinedion lub inhibitor DPP-4 lub SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1)</li> <li>• W kolejnej linii leczenia podaje się metforminę +insulinę bazalną + insulinę posiłkową lub agonista receptora GLP-1;</li> </ul>
<p><i>American Academy of Pediatrics (AAP)/ 2013 [20]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 terapia insulinowa może być rozpoczęta, gdy lekarz jest pewny, że występuje hipoglikemia ketotyczna lub kwasica spowodowana cukrzycą oraz gdy rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub 2 nie jest pewne, oraz zwykle a) ze stężeniami losowymi żylnymi lub glukozy w osoczu ≥250 mg/dl; lub b) gdy HbA<sub>1c</sub> &gt;9%.</li> <li>• We wszystkich pozostałych przypadkach lekarz powinien zalecić zmianę stylu życia (dieta i aktywność fizyczna) i rozpocząć terapię metforminą jako leczenie 1 linii u dzieci i młodzieży w momencie diagnozy cukrzycy typu 2.</li> <li>• Co 3 miesiące sugeruje się monitorować stężenie glukozy HbA<sub>1c</sub> i w przypadku nie uzyskania celu terapeutycznego zintensyfikować leczenie.</li> </ul>
<p><i>The American Diabetic Association (ADA)/ the European (EASD)/ 2015 [16]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oprócz wprowadzenia zdrowego trybu życia w postaci: odpowiedniej diety, kontroli masy ciała i wzrostu aktywności fizycznej zgodnie z wytycznymi ADA i EASD zalecane jest podawanie metforminy na początku przeciwcukrzycowej farmakoterapii doustnej. W drugiej linii leczenia można wprowadzić dwulekową terapię skojarzoną opartą o metforminę i jeden z leków: inhibitor SGLT-2, pochodna sulfonilomocznika, tiazolidinedion, inhibitor DPP-IV, agonista receptora GLP-1 lub insulina bazalna. Zalecane kombinacje trzech leków polegają na dodaniu do skojarzenia dwóch leków preparatu o innej specyfice działania. Powyższe wytyczne rekomendują dołączanie do skojarzeń (1) MET+SFM: TZD, inhibitor DPP-IV, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1 lub insulinę, (2) MET+TZD : SFM lub inhibitor DPP-IV lub SGLT-2, lub agonista receptora GLP-1, lub insulinę (3) MET+inhibitor DPP-IV: SFM lub TZD lub inhibitor SGLT-2 lub insulinę, (4) MET+inhibitor SGLT-2: SFM lub TZD lub inhibitor DPP-IV lub insulinę, (5) MET+GLP-1-RA: SFM lub TZD lub insulinę, (6) MET+insulina bazalna: TZD lub inhibitor DPP-IV lub SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1. W kolejnej linii leczenia podaje się metforminę +insulinę bazalną + insulinę posiłkową lub agonista receptora GLP-1;</li> </ul>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>IDF/ISPAD 2011/ Australia [21]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U dzieci i młodzieży leczenie początkowe wyznaczone przez objawy, ciężkość hiperglikemii i obecność lub brak ketozy lub kwasicy wskutek cukrzycy; podobnie jak w cukrzycy typu 1 obecność objawów zwłaszcza wymioty wymaga natychmiastowego leczenia – może być wymagane leczenie insulinowe w celu początkowej stabilizacji metabolicznej;</li> <li>• Po początkowej stabilizacji, jeśli insulina nie jest wymagana i jest eliminowana, badanie testu glukozy może być rzadsze do 2 x dziennie (na czczo i 2-3h po największym posiłku);</li> <li>• Zmiana stylu życia odnośnie diety i aktywności fizycznej jest niezbędna i powinna być zalecana u wszystkich z cukrzycą typu 2, nawet podczas leczenia farmakologicznego;</li> <li>• W I linii leczenia zaleca się rozpoczęcie terapii z metforminą (poza sytuacją, kiedy istnieją przeciwwskazania do jej stosowania) w dawce 250 mg/d przez 3-4 dni i zwiększyć do 250 mg 2x/d z titracją przez 3-4 tygodnie aż do dawki maksymalnej 1000 mg 2x/d. Jeśli insulina była wymagana w leczeniu początkowym zmiana leczenia na metforminę może być zwykle realizowana przez 2-6 tygodni po ustabilizowaniu się metabolizmu (zwykle 1-2 tygodnie po diagnozie). W titracji insulina może być obniżana o 10-20% za każdym razem, gdy dawka metforminy się zwiększa. Inną opcją terapeutyczną obejmuje pochodne sulfonilomocznika lub glinidy (podawane w celu szybkiego obniżenia stężenia glukozy oraz jeśli terapia MET jest przeciwwskazana), lub inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy (jeśli podawanie MET jest przeciwwskazane).</li> <li>• II linię leczenia wprowadza się w sytuacji braku osiągnięcia kontroli glikemii (<math>HbA_{1c} &gt; 7\%</math>, poziom glukozy we krwi <math>&gt; 130/180</math>) w monoterapii metforminą. Zaleca się wówczas sprawdzenie compliance, dodanie pochodnej sulfonilomocznika lub zmiana na leczenie insulinowe +meglitynid.</li> <li>• III linia leczenia: jeśli nie da się osiągnąć celu leczenia w postaci kontroli glikemii, zaleca się niskie dawki metforminy, jeśli wcześniej leczenie insuliną+meglitynid, lub zmianę terapii na insulinę glargine/meglitynid jeśli wcześniej leczenie metforminą/pochodną sulfonilomocznika lub należy rozważyć dodanie glitazonu.</li> </ul>
<p><i>CDA 2013 (2016 update)/Kanada [22]</i></p>	<p>U nowo zdiagnozowanych z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Można stosować metforminę w połączeniu z modyfikacją stylu życia (D);</li> <li>• Jeśli <math>HbA_{1c} &lt; 8,5\%</math> i cele glikemiczne nie są osiągnięte po zmianie stylu życia w okresie 2-3 miesięcy należy rozpocząć stosowanie leku przeciwcukrzycowego z metforminą (A, poziom 1A);</li> <li>• Jeśli <math>HbA_{1c} \geq 8,5\%</math>, leki przeciwcukrzycowe powinny być wdrożone wraz ze zmianą stylu życia i należy rozważyć terapię skojarzoną z dwoma lekami, z których 1 może być insulina (D);</li> <li>• U objawowych pacjentów z brakiem wyrównania metabolicznego należy rozpocząć leczenie przeciwcukrzycowe insuliną z lub bez metforminy (D);</li> </ul> <p>Metformina powinna być rozpoczęta w monoterapii (A, poziom 1A); u pacjentów z nadwagą (G).</p> <p>Inne klasy leków przeciwcukrzycowych włączając insulinę powinny być dodane do metforminy lub stosowane w skojarzeniu z lekiem o innym działaniu, jeśli cel terapeutyczny nie jest osiągnięty w ciągu kolejnych 3-6 miesięcy, biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów (kliniczną chorobę sercowo-naczyniową – inhibitor SGLT-2 z korzyścią w tej grupie w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i zgonu (A, poziom 1A)), stopień hiperglikemii, ryzyko hipoglikemii, nadwaga lub otyłość, ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, choroby towarzyszące (nerki, serce, wątroba), preferencje pacjenta i dostępność leczenia (inne: inhibitor alfa-glukozydazy lub DPP-4, agonista receptora GLP-1, insulina, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory SGLT-2, tiazolidynediony, meglitynid, orlistat).</p> <p>W przypadku insuliny bazalnej dodanej do leku przeciwcukrzycowego można stosować długodziałające analogi (detemir, glargine) zamiast NPH o pośrednim czasie działania w celu redukcji ryzyka nocnej lub objawowej hipoglikemii (A, poziom 1A).</p> <p>Gdy insulina bolusowa jest dodana do leków przeciwcukrzycowych, można stosować szybko działające analogi zamiast zwykłej insuliny w celu poprawy kontroli glikemicznej (B, poziom 2) i w celu redukcji ryzyka hipoglikemii (D).</p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><b>NICE 2015/Wielka Brytania [14, 23]</b></p>	<p>Dorośli z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się modyfikacje stylu życia (dieta, aktywność fizyczna, zmniejszenie masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu).</li> <li>• Cel terapeutyczny to osiągnięcie poziomu glukozy HbA<sub>1c</sub> 6,5% poprzez zmianę stylu życia i diety lub w skojarzeniu z jednolekową terapią nie związaną z hipoglikemią; u dorosłych leczonych lekiem związanym z hipoglikemią celem jest HbA<sub>1c</sub> 7%; gdy HbA<sub>1c</sub> wynosi 7,5% lub więcej i nie jest kontrolowane przez monoterapię należy wzmoczyć poradę odnośnie diety, stylu życia i przestrzegania dyscypliny terapeutycznej oraz wspomóc pacjenta w celu osiągnięcia HbA<sub>1c</sub> 7% oraz zintensyfikować leczenie.</li> <li>• Zaleca się stosowanie metforminy w pierwszej linii leczenia obniżającego stężenie glukozy. Jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana należy rozważyć leczenie inhibitorem DPP-4, pioglitazonem lub pochodną sulfonylomocznika. Pochodne sulfonylomocznika stanowią opcję terapeutyczną pierwszej linii leczenia cukrzycy typu 2, u pacjentów:             <ul style="list-style-type: none"> <li>-bez nadwagi;</li> <li>-nie tolerujących metforminy lub u których jej stosowanie jest przeciwwskazane;</li> <li>-u których niezbędne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> </li> <li>• Jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca przy zastosowaniu metforminy zaleca się dołączenie: inhibitora DPP-4 lub pioglitazonu lub pochodnych sulfonylomocznika (leczenie drugiego rzutu).</li> <li>• Zaleca się stosowanie inhibitorów DPP-IV (sitagliptyna, wildagliptyna) w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub pioglitazonem lub stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca (HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5) i/lub kiedy metformina jest źle tolerowana lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania (u niektórych pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiednie może być stosowanie w skojarzeniu inhibitora SGLT-2).</li> <li>• W trzeciej linii leczenia zaleca się stosowanie skojarzeń:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- metformina+inhibitor DPP-4+pochodna sulfonylomocznika lub</li> <li>-tiazolidynodion + metformina + pochodna sulfonylomocznika lub;</li> <li>- rozpoczęcie leczenia insulinowego (insulina NPH raz lub 2 x/d lub insulina NHP+insulina szybko działająca (bolus) zwłaszcza u osób z HbA<sub>1c</sub> 9% lub wyższym; rozważyć insulinę detemir lub glargine zamiast NPH jeśli zredukowana liczba iniekcji i potrzeba asystowania pacjentowi przy iniekcji lub gdy hipoglikemiczne epizody ograniczają życie pacjenta lub gdy potrzeba 2x/d insuliny NPH w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi); zmiana leczenia z insuliny NPH na detemir lub glargine u pacjentów przy braku osiągnięcia celu HbA<sub>1c</sub> z powodu znaczącej hipoglikemii lub doświadczenie znaczącej hipoglikemii podczas leczenia insuliną NPH niezależnie od poziomu HbA<sub>1c</sub> lub potrzeba pomocy przy iniekcji lub nieumiejętność wykonania iniekcji insuliną NPH;</li> <li>-GLP-1 + metformina + pochodna sulfonylomocznika - jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca (HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5%), wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi ≥ 35,0 kg/m<sup>2</sup>, natomiast leczenie insuliną jest przeciwwskazane.</li> </ul> </li> </ul> <p>U dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się również zmianę stylu życia oraz metforminę jako lek pierwszego rzutu;</li> <li>• Monitorowanie poziomu glukozy HbA<sub>1c</sub> co 3 miesiące (dążenie do osiągnięcia 6,5%)</li> </ul>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<b>SIGN 2010 (2013 update)/Szkocja [24]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się zmianę stylu życia (dieta, aktywność fizyczna zaprzestania palenia tytoniu) u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy powinni mieć dostęp do programów edukacyjnych w tym zakresie;</li> <li>W celu zmniejszenia ryzyka choroby naczyniowej rozsądne jest uzyskanie HbA<sub>1c</sub> 7% (53 mmol/mol) u dorosłych z cukrzycą typu 2. W momencie diagnozy odpowiedni może być cel uzyskania HbA<sub>1c</sub> 6,5% (48 mmol/mol). Cele terapeutyczne poziomu glikemii powinny być zindywidualizowane w celu zrównoważenia korzyści do ryzyka zwłaszcza w odniesieniu do hipoglikemii i zwiększenia masy ciała (A);</li> <li>Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu poprawy kontroli glukozy we krwi (A);</li> <li>Agoniści receptora GLP-1 (exenatyd lub liraglutyd) mogą być stosowane w celu poprawy kontroli glikemicznej u pacjentów otyłych (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) z cukrzycą typu 2, u których przepisano już metforminę i/lub pochodną sulfonilomocznika (zwykle dodany jako 3 linii lek u pacjentów u których nie osiągnięto kontroli glikemicznej w terapii dwulekowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) (A);</li> <li>Doustna terapia metforminą i pochodną sulfonilomocznika powinna być kontynuowana podczas rozpoczęcia terapii insulinowej w celu podtrzymania lub poprawy kontroli glikemicznej (A);</li> <li>W czasie rozpoczynania terapii insulinowej, powinno się rozpocząć od insuliny bazalnej i dawki miareczkowanej względem glukozy na czczo. Jeśli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej (A);</li> <li>W przypadku dodania insuliny do metforminy i/lub pochodnej sulfonilomocznika powinno się stosować insulinę NPH raz dziennie (analogi insuliny bazalnej powinno się rozważać w przypadku ryzyka wystąpienia hipoglikemii);</li> <li>W trakcie intensyfikacji schematu insulinowego można stosować rozpuszczalną ludzką insulinę lub szybko działające analogi insuliny w celu poprawy kontroli glikemii.</li> </ul>
<b>International Diabetes Federation (IDF) 2012 [25]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W I linii leczenia zaleca się rozpoczęcie terapii z metforminą (poza sytuacją, kiedy istnieją przeciwwskazania do jej stosowania). Inną opcją terapeutyczną obejmuje pochodne sulfonilomocznika lub glinidy (podawane w celu szybkiego obniżenia stężenia glukozy oraz jeśli terapia MET jest przeciwwskazana), lub inhibitory α-glukozydazy (jeśli podawanie MET jest przeciwwskazane).</li> <li>II linię leczenia wprowadza się w sytuacji braku osiągnięcia kontroli glikemii. Zaleca się wówczas dodanie sulfonilomocznika. Inne opcje obejmują dodanie metforminy (jeśli nie była użyta w pierwszej linii leczenia) a także inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-IV) lub tiazolidynodionu. Alternatywną opcją jest również zastosowanie szybko działających insulin.</li> <li>III linia leczenia: jeśli nie da się osiągnąć celu leczenia w postaci kontroli glikemii, zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną lub dodanie trzeciego leku doustnego (inhibitor α-glukozydazy, inhibitor DPP-IV lub tiazolidynodion, agonista receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1 (agonista receptora GLP-1)).</li> <li>IV linia leczenia: rozpoczęcie intensywnej insulinoterapii, jeśli zoptymalizowana terapia lekami doustnymi oraz zmiana stylu życia nie są w stanie utrzymać właściwej kontroli glikemii.</li> </ul>

### 2.7.3. Podsumowanie postępowania terapeutycznego

Na podstawie najaktualniejszych polskich wytycznych PTD z 2016 roku, jak i aktualnych wytycznych zagranicznych leczenie cukrzycy typu 2 powinno obejmować:

- modyfikację stylu życia na każdym etapie postępowania farmakologicznego;
- rozpoczęcie monoterapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (preferowana metformina) z możliwością zintensyfikowania terapii poprzez wprowadzenie terapii złożonej metforminy z lekiem o odmiennym mechanizmie działania;
- rozpoczęcie leczenia insulinowego, w przypadku braku skuteczności terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:



- a) dodawanie do leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi insuliny bazalnej (NPH lub długodziałający analog insuliny); przy czym wg wytycznych NICE i SIGN terapię rozpoczyna się od NPH, lecz z uwagi na wysokie ryzyko hipoglikemii podczas stosowania NPH i konieczność podawania NPH dwa razy dziennie w wybranych subpopulacjach preferowany jest długodziałający analog insuliny;
- b) alternatywnie – mieszanki insulinowe;
- c) następnie poprzez dodanie do insuliny bazalnej insuliny posiłkowej (krótkodziałającej insuliny ludzkiej lub szybko działającego analogu insuliny ludzkiej); po niepowodzeniu leczenia insuliną bazalną w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi alternatywą mogą być mieszanki insulinowe (jeśli nie stosowane wcześniej).

Celem terapeutycznym jest osiągnięcie jak najniższego poziomu HbA<sub>1c</sub> bez istotnego zwiększenia częstości hipoglikemii, czy obniżenia jakości życia pacjenta. W zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy, czasu jej trwania, wieku pacjenta i współwystępujących powikłań terapia cukrzycy typu 2 powinna być zindywidualizowana.

## 2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Oceny epidemiologiczne częstości występowania cukrzycy różnią się w zależności od zastosowanych metod badania i charakterystyki badanej populacji. Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7% , średnio 3,5% (wg WHO). Zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób na rok [5]. Wiek zachorowania: na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 rż, później się zmniejsza. Umieralność w Polsce to ok. 15 / 100 000 osób w tym 70% zgonów występuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [5]. W Polsce nie przeprowadzono badania epidemiologicznego obejmującego reprezentatywną próbę całej populacji kraju. Niestety większość szacunków opartych jest na danych częściowych: albo obejmujących niektóre regiony kraju albo specyficzne grupy wiekowe. Nawet w projektach o zasięgu ogólnopolskim istnieje możliwość niedoszacowania liczby chorych z powodu ograniczeń w uczestnictwie osób zapraszanych do badania [79].

Polska Akademia Nauk podjęła próbę oszacowania populacji pacjentów z cukrzycą w Polsce na podstawie najszerszych możliwych źródeł danych o jasno zdefiniowanej jakości [79]. Za osobę chorą na cukrzycę uznano dzięki bazie danych NFZ tę, która wykupiła na receptę co najmniej jeden lek z grupy A10 lub test cukrzycowy z grupy V (wg ATC) lub korzystała z co najmniej jednej usługi zdrowotnej NFZ, która przez lekarza została opisana jako związana z cukrzycą w zakresie kodów E10-E14 (wg ICD10), czyli spełniała co najmniej jeden z dwóch wyżej wymienionych warunków. Na tej podstawie ustalono liczbę osób chorujących na cukrzycę w Polsce w 2013 roku na 2,17 mln osób (1,22 mln kobiet oraz 0,96 mln mężczyzn), co stanowi 5,6% łącznej liczby mieszkańców Polski.

W tabeli poniżej zestawiono liczebność oszacowanej populacji pacjentów z cukrzycą w Polsce. Szczegóły obliczeń zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym (plik *BIA\_Abasaglar.xlsx*).

Tabela 6. Wyniki oszacowania liczebności populacji chorych na cukrzycę według danych epidemiologicznych

Etap wyznaczania liczebności	Zastosowana w analizie wartość			
	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
<b>Chorobowość [79]</b>	5,6%			
<b>Liczebność populacji Polski w wieku &gt;2 lat (dane GUS [80])</b>	37 619 968	37 567 644	37 511 722	37 454 431
<b>Liczba chorych na cukrzycę (iloczyn chorobowości oraz liczby osób w danym wieku)</b>	2 106 718	2 103 788	2 100 656	2 097 448

Liczbę chorych na cukrzycę w Polsce oszacowano na ok. 2,1 mln osób w populacji powyżej 2 roku życia. Na podstawie publikacji Witek 2012 szacuje się, że insulinoterapię stosuje 100% pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz 55,4% pacjentów z cukrzycą typu 2. Na podstawie danych z publikacji Nowakowski 2002 [81], Sieradzki 2003 [82] oraz Tatoń 2004 [83] założono, że odsetek chorych na cukrzycę drugiego typu spośród chorych na cukrzycę wynosi 90%. W tabeli poniżej zestawiono liczebność populacji pacjentów z cukrzycą stosujących insulinoterapię w Polsce.

Tabela 7. Wyniki oszacowania liczebności populacji chorych na cukrzycę stosujących insulinoterapię

Parametr	Zastosowana w analizie wartość			
	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
<b>Odsetek pacjentów stosujących insulinoterapię</b>	100% - cukrzyca typu 1; 55,4% cukrzyca typu 2			
<b>Odsetek chorych na cukrzycę 2 typu (w stosunku do całkowitej liczby chorych na cukrzycę)</b>	90%			
<b>Liczba chorych na cukrzycę typu 2</b> (iloczyn liczby chorych na cukrzycę oraz odsetka chorych na cukrzycę typu 2)	1 896 046	1 893 409	1 890 591	1 887 703
<b>Liczba chorych na cukrzycę typu 2 stosujących insulinoterapię</b> (iloczyn liczby chorych na cukrzycę typu 2 oraz odsetka chorych stosujących insulinoterapię)	1 050 410	1 048 949	1 047 387	1 045 788
<b>Liczba chorych na cukrzycę typu 1 stosujących insulinoterapię</b> (iloczyn liczby chorych na cukrzycę typu 1 oraz odsetka chorych stosujących insulinoterapię)	210 672	210 379	210 066	209 745
<b>Liczba chorych na cukrzycę stosujących insulinoterapię</b> (suma liczby pacjentów chorych na poszczególne typy cukrzycy stosujących insulinoterapię)	1 261 082	1 259 328	1 257 453	1 255 532

Standardy leczenia cukrzycy w Polsce są precyzowane przez ekspertów PTD i uwzględniają polską specyfikę oraz dostępność do różnych form leczenia. U chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny. Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. Należy zastosować insulinę o przedłużonym działaniu (izofanową — NPH lub analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu. W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA<sub>1c</sub> znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych lub intensywnej insulinoterapii, która powinna być brana pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku o długim oczekiwany okresie przeżycia. Intensywna insulinoterapia polega na dodaniu do leczenia insuliny NPH lub LAA insuliny krótkodziałającej lub analogu insuliny szybko działającej przed posiłkami. Zgodnie z *Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczącymi rozpoznawania i leczenia cukrzycy* [84] wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii.

Ze względu na powyższe założono, że liczba chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana po rozszerzeniu wskazania refundacyjnego stanowi liczbę pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz 2 stosujących insulinoterapię.

Tabela 8. Liczba chorych z cukrzycą, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Zastosowana w analizie wartość			
	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Liczba chorych z cukrzycą wymagających insulinoterapii	1 261 082	1 259 328	1 257 453	1 255 532

W poniższej tabeli przedstawiono alternatywne oszacowanie populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 opierające się na danych z badania NATPOL 2011 [87].

Tabela 9. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie badania NATPOL

Parametr	Zastosowana w analizie wartość			
	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok
Odsetek chorych na cukrzycę 2 typu		6,7%		
Odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinoterapię		22,8%		
Liczba chorych na cukrzycę typu 2 (iloczyn liczebności populacji Polski oraz odsetka chorych na cukrzycę typu 2)	2 520 538	2 517 032	2 513 285	2 509 447
Liczba chorych na cukrzycę typu 2 stosujących insulinoterapię (iloczyn liczby chorych na cukrzycę typu 2 oraz odsetka chorych stosujących insulinoterapię w cukrzycy typu 2)	574 683	573 883	573 029	572 154

### 3. INTERWENCJA OCENIANA

#### 3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Abasaglar® występujący w postaci roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (100 jednostek insuliny glargine/ml, co odpowiada 3,64 mg) stosowany podskórnie raz na dobę.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające. Kod ATC: A10AE04 [4]. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Abasaglar® na terytorium Unii Europejskiej [4].

Tabela 10. Podstawowe informacje rejestracyjne [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Abasaglar®
Substancja czynna	Insulina glargine
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Skład jakościowy i ilościowy	Jeden ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine*, co odpowiada 3,64 mg. Każdy wkład zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 300 jednostkom. Substancje pomocnicze: cynku tlenek, metakrezol, glicerol, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.
Wygląd produktu leczniczego	Przezroczysty, bezbarwny roztwór
Rodzaj i zawartość opakowania*	3 ml roztworu we wkładzie (ze szkła bezbarwnego typu 1), z tłokiem (z gumy chlorobutyłowej), z dyskiem uszczelniającym (z warstwy poliizoprenu i gumy bromobutyłowej), z aluminiowym kapslem. <ul style="list-style-type: none"> <li>Opakowania zawierające 1, 2, 5, 10 wkładów/wstrzykiwaczy*** lub opakowania zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) wkładów**.</li> </ul>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<u>We wkładzie:</u> EU/1/14/944/001, EU/1/14/944/002, EU/1/14/944/003, EU/1/14/944/004, EU/1/14/944/009
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	9 września 2014 (EU)
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	14 lipiec 2015

\*Insulina glargine wytwarzana jest metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*;

\*\*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie;

\*\*\*Wkład jest umieszczony w jednorazowym wstrzykiwaczu (igły nie są dołączone do opakowania).

Po raz pierwszy Abasaglar® został dopuszczony do obrotu 9 września 2014 roku na terenie Unii Europejskiej przez EMA we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i starszych [4].

#### 3.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest insulina glargine (IGlar), która jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Abasaglar® jest produktem leczniczym biopodobnym (substancja czynna jest wytwarzana przez żywy organizm). Lekiem referencyjnym jest Lantus® [4].

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

Po wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z cukrzycą insulina glargine jest szybko metabolizowana na końcu karboksylowym łańcucha beta z wytworzeniem dwóch aktywnych metabolitów: M1 (21A-Gly-insulina) i M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Głównym związkiem występującym w osoczu jest metabolit M1. Ekspozycja na M1 zwiększa się wraz z podaną dawką insuliny glargine. Działanie insuliny glargine po podskórnym wstrzyknięciu wynika głównie z ekspozycji na metabolit M1. Insulina glargine i metabolit M2 nie były wykrywalne u przeważającej większości pacjentów, a w przypadkach, gdy zostały wykryte, ich stężenie było niezależne od podanej dawki insuliny glargine [4].

Powinowactwo insuliny glargine do ludzkiego receptora IGF-1 jest około 5 do 8 razy większe niż powinowactwo insuliny ludzkiej (ale około 70 do 80 razy mniejsze niż powinowactwo IGF-1), natomiast metabolity M1 i M2 wiążą się z receptorem IGF-1 z powinowactwem nieco mniejszym niż w przypadku insuliny ludzkiej. Całkowite terapeutyczne stężenie insuliny (insulina glargine i jej metabolity) obserwowane u pacjentów z cukrzycą typu 1 było wyraźnie niższe od wymaganego do osiągnięcia połowy maksymalnego wysycenia receptorów IGF-1 oraz następczej aktywacji szlaku mitogenno-proliferacyjnego inicjowanego przez receptor IGF-1. Fizjologiczne stężenia endogennego czynnika IGF-1 mogą aktywować szlak mitogenno-proliferacyjny; jednak stężenia terapeutyczne występujące w insulinoterapii, w tym także podczas leczenia produktem Abasaglar®, są znacznie niższe niż stężenia farmakologiczne wymagane do aktywacji szlaku IGF-1 [4].

Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek. W badaniach wykazano, że po dożylnym podaniu insuliny glargine i insuliny ludzkiej w takich samych dawkach uzyskuje się równie silne działanie. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych insulin, aktywność fizyczna i inne czynniki mogą mieć wpływ na przebieg działania insuliny glargine w czasie [4].

W badaniach przeprowadzonych metodą euglikemicznej klamry metabolicznej u osób zdrowych lub pacjentów z cukrzycą typu 1, początek działania insuliny glargine po podaniu podskórnym występował później w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH. Przebieg krzywej przedstawiającej stężenie insuliny glargine we krwi był równomierny, bez szczytów stężenia, a czas trwania działania był wydłużony. Dłuższy czas działania podawanej podskórnym insuliny glargine jest bezpośrednio związany z mniejszą szybkością jej wchłaniania i uzasadnia podawanie leku raz na dobę. Czas działania insuliny i jej analogów, takich jak insulina glargine może w dużym stopniu różnić się pomiędzy poszczególnymi osobami, a także u danej osoby [4].

W badaniu klinicznym stwierdzono, że objawy hipoglikemii lub wyrównawczych odpowiedzi hormonów przeciwregulacyjnych były podobne po podaniu dożylnym insuliny glargine oraz insuliny ludzkiej, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 1 [4].

Po podaniu podskórnym insuliny glargine zdrowym ochotnikom i pacjentom z cukrzycą, stężenia insuliny w surowicy krwi wskazywały na wolniejsze i znacznie bardziej wydłużone wchłanianie oraz brak szczytowego stężenia w porównaniu do ludzkiej insuliny NPH. Stężenia w surowicy krwi były zgodne z profilem aktywności farmakodynamicznej insuliny glargine. Przy wstrzykiwaniu insuliny glargine raz na dobę, stan równowagi stężeń uzyskuje się po 2 - 4 dniach od podania pierwszej dawki [4].

Po podaniu dożylnym okresy półtrwania insuliny glargine i insuliny ludzkiej były porównywalne. „Minimalne” poziomy insuliny glargine i jej głównych metabolitów M1 i M2 w osoczu mierzone u dzieci leczonych insuliną glargine, wykazywały przebieg stężeń w osoczu podobny jak u dorosłych oraz nie dostarczyły dowodów na kumulację insuliny glargine lub jej metabolitów podczas długotrwałego stosowania [4].

### 3.3. Wskazania do stosowania

Abasaglar® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych [4].



### 3.4. Dawkowanie i sposób podania [4]

#### Dawkowanie

Abasaglar® zawiera insulinę glargine, analog insuliny o przedłużonym czasie działania i przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze.

Dawkowanie produktu Abasaglar® (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt Abasaglar® można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Moc produktu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do insuliny glargine i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):* u osób w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do zmniejszania zapotrzebowania na insulinę.

*Zaburzenia czynności nerek:* u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny.

*Zaburzenia czynności wątroby:* u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone z powodu wolniejszego przebiegu procesu glukoneogenezy oraz z powodu zaburzeń metabolizmu insuliny.

*Dzieci i młodzież:* bezpieczeństwo stosowania i skuteczność insuliny glargine zostały wykazane dla młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności insuliny glargine u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak dostępnych danych.

*Zmiana innych produktów insuliny na produkt Abasaglar®:* po zmianie schematu dawkowania z zastosowaniem insuliny o pośrednim czasie działania lub insuliny o długim czasie działania na schemat z użyciem produktu Abasaglar® może być konieczna zmiana dawki insuliny podstawowej oraz towarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego (dawka i czas podawania dodatkowych insulin zwykłych lub szybko działających analogów insuliny albo zmiana dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w nocy lub we wczesnych godzinach rannych, u pacjentów, u których następuje zamiana dotychczasowego schematu leczenia insuliną z insuliny izofanowej (NPH) dwa razy na dobę na schemat stosowania produktu Abasaglar® raz na dobę należy zmniejszyć dotychczasową dawkę dobową insuliny podstawowej o około 20-30% w ciągu pierwszych tygodni leczenia. W tym okresie zmniejszenie dawki dobowej insuliny powinno być wyrównane, przynajmniej częściowo, przez zwiększenie dawki insuliny podawanej bezpośrednio przed posiłkiem. Po tym okresie należy indywidualnie ustalić schemat leczenia. Podobnie jak w przypadku innych analogów insuliny, u pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki insuliny ze względu na występowanie przeciwciał przeciw insulinie ludzkiej, po zastosowaniu produktu Abasaglar® może nastąpić poprawa reakcji na insulinę.

Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zmiany leku oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia. W miarę poprawy parametrów metabolicznych i zwiększonej wrażliwości na insulinę może być konieczna dalsza korekta dawkowania. Weryfikacja dawki insuliny może okazać się także niezbędna w przypadku zmiany masy ciała pacjenta, jego trybu życia, zmiany pory stosowania insuliny lub wystąpienia innych okoliczności, które mogą mieć wpływ na częstość występowania hipoglikemii lub hiperglikemii.

#### Sposób podawania

Produkt Abasaglar® podaje się podskórnice.

Nie należy podawać produktu Abasaglar® dożylnie, gdyż przedłużone działanie insuliny glargine zależy od podania jej do tkanki podskórnej. Dożylne wstrzyknięcie zazwyczaj stosowanej dawki podskórnej może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic dotyczących stężenia insuliny lub glukozy w surowicy krwi po wstrzyknięciu insuliny glargine podskórnie w powłoki brzuszne, mięsień naramienny lub udo. Kolejne miejsca wstrzyknięcia należy zmieniać w obrębie określonego pola wstrzykiwania produktu.

Produktu Abasaglar® nie wolno mieszać z innymi produktami insuliny ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę profilu działania produktu, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącanie się osadu.

### 3.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [4].

### 3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [4]

Produkt Abasaglar® nie jest lekiem z wyboru do leczenia kwasicy ketonowej. W takich przypadkach należy podawać dożylnie zwykłą (regular) insulinę ludzką.

W przypadku niezadowalającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiperglikemii lub hipoglikemii należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykiwany jest produkt, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

Zmiana insuliny na inny rodzaj lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), rodzaju (zwykła, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawki.

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

#### Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po weryfikacji schematu leczenia. Ze względu na bardziej stabilny profil insulinemii podczas stosowania insuliny glargine, można spodziewać się ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we wczesnych godzinach rannych. Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (chorzy z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu - zagrożenie komplikacjami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią).

Pacjenci powinni być poinformowani o tym, że objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone, bądź mogą w ogóle nie wystąpić. Należą do nich pacjenci:

- u których uzyskano wyraźnie lepszą kontrolę glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,

- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie niektóre inne leki.

W wymienionych sytuacjach może dojść do ciężkiej hipoglikemii (niekiedy z utratą przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie jej wystąpienie. Wydłużone działanie podanej podskórnie insuliny glargine może opóźnić ustąpienie hipoglikemii.

Prawidłowe lub obniżone wartości stężenia hemoglobiny glikowanej wskazywać mogą na możliwość występowania (zwłaszcza w porze nocnej) nawracającej, nierozpoznanej hipoglikemii.

Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja objawów początkowych hipoglikemii mają podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania leku,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych leków.

#### Współistniejące choroby

Współistniejące choroby wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest dostosowanie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta. Pacjenci z cukrzycą typu 1, jeśli są w stanie spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów (mają wymioty itp.) powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, jako że nie wolno całkowicie zrezygnować z podawania insuliny.

#### Wstrzykiwacze do stosowania z wkładami zawierającymi insulinę Abasaglar®

Wkłady zawierające insulinę powinny być stosowane wyłącznie we wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku, które są przeznaczone do stosowania z wkładami insuliny Lilly i nie powinny być stosowane w innych wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku, ponieważ dokładność podawania dawek insuliny nie została ustalona dla innych wstrzykiwaczy.

#### Błędy związane ze stosowaniem insuliny

Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w szczególności insuliny krótkodziałających, które zostały przypadkowo podane, zamiast insuliny glargine. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu produktu Abasaglar® i innych insuliny.



### Jednoczesne stosowanie leku Abasaglar® z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny Abasaglar® z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny Abasaglar® z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### Ciąża

Dotychczas nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania produktu u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) przypadków zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że insulina glargine nie wywołuje swoistego działania niepożądanego na przebieg ciąży, nie powoduje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję.

Można rozważyć stosowanie produktu Abasaglar® w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub u pacjentek z cukrzycą ciężarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, w celu zapobiegania występowaniu działań niepożądanych wynikających z hiperglikemii. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola poziomu glukozy we krwi.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina glargine przenika do mleka ludzkiego. Nie należy spodziewać się działania na metabolizm połączony z insuliną glargine u karmionych piersią noworodków lub dzieci, ponieważ insulina glargine jako białko jest trawiona w przewodzie pokarmowym do aminokwasów. U kobiet karmiących piersią dawkowanie insuliny i dieta mogą wymagać zmian.

### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich szkodliwych działań na płodność.

## **3.7. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji [4]**

Wiele substancji ma wpływ na metabolizm glukozy. Ich przyjmowanie może wymagać zmiany dawki insuliny glargine. Do substancji, które mogą nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny (zmniejszyć stężenie glukozy we krwi) i tym samym zwiększać możliwość wystąpienia hipoglikemii należą: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), dyzopiramid, fibraty, fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), pentoksyfilina, propoksyfen, salicylany, analogi somatostatyny i sulfonamidy.

Do substancji, które mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące insuliny należą: kortykosteroidy, danazol, diazoksyd, leki moczopędne, glukagon, izoniazyd, estrogeny, progestageny, pochodne fenotiazyny, somatropina, leki sympatykomimetyczne (np. adrenalina, salbutamol, terbutalina), hormony tarczycy, nietypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klozapina, olanzapina) i inhibitory proteazy.

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu lub alkohol mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny. Pentamidyna może spowodować hipoglikemię, po której niekiedy może nastąpić hiperglikemia. Pod wpływem leków sympatykolytycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina wyrównawcze reakcje adrenergiczne mogą być zmniejszone lub mogą wcale nie wystąpić.

### 3.8. Przedawkowanie

#### Objawy

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu.

#### Postępowanie po przedawkowaniu

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

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być obserwowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej. [4].

### 3.9. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania [4]

#### Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Unikać bezpośredniego kontaktu produktu Abasaglar® z zamrażalnikiem lub z pojemnikiem zawierającym substancję zamrażającą. Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### W trakcie użytkowania

Okres ważności wynosi 2 lata. Po pierwszym użyciu produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze nie przekraczającej 30°C, z daleka od bezpośredniego źródła ciepła lub światła. Wstrzykiwaczy będących w użyciu nie wolno przechowywać w lodówce. W celu ochrony przed światłem, po każdej wykonanej iniekcji należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę wstrzykiwacza.

### 3.10. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania [4]

Produktu Abasaglar® nie wolno mieszać z innymi insulinami lub produktami leczniczymi ani rozcieńczać. Mieszanie lub rozcieńczanie może spowodować zmianę działania produktu, ponadto mieszanie insulin może spowodować wytrącanie się osadu.

#### Wstrzykiwacz do insuliny

Wkłady zawierające insulinę Abasaglar® należy używać wyłącznie we wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku, które są przeznaczone do stosowania z wkładami insuliny Lilly. Należy postępować zgodnie z zaleceniami wytwórcy wstrzykiwacza. Zakładając wkład i igłę oraz podając insulinę należy postępować zgodnie z instrukcjami obsługi wytwórcy wstrzykiwacza. Jeżeli wstrzykiwacz do insuliny jest uszkodzony lub nie działa prawidłowo (z powodu uszkodzeń mechanicznych) nie należy go używać. Należy użyć nowego wstrzykiwacza.

W przypadku nieprawidłowego działania wstrzykiwacza, należy pobrać insulinę z wkładu zwykłą strzykawką (przeznaczoną dla insuliny 100 jednostek/ml) i wstrzyknąć. Należy upewnić się, że strzykawka nie zawiera śladowych ilości jakiegokolwiek substancji.

#### Wkład

Przed użyciem wkładu należy go obejrzeć i tylko wtedy zastosować, gdy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, nie stwierdza się w nim żadnych cząstek stałych a konsystencja roztworu jest zbliżona do konsystencji wody. Produkt Abasaglar® jest roztworem i nie wymaga dodania rozpuszczalnika przed użyciem. Przed wstrzyknięciem insuliny należy usunąć pęcherzyki powietrza.

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wstrzykiwacz musi być stosowany tylko przez jednego pacjenta. Nie należy napełniać ponownie zużytych wkładów i należy je odpowiednio usunąć. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny glargine i innych insulin.

### **3.11. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji**

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – insuliny glargine (preparat Abasaglar®) biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [26], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [27], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [28], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [29], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [30], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [31], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [32] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [33].

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla insuliny glargine (Abasaglar®, Basaglar®) odnaleziono na stronach: Wielkiej Brytanii (NICE), Francji (HAS), Walii (AWMSG), Kanady (CADTH) i Australii (PBAC).

Ponadto w Polsce insulina glargine ma pozytywną rekomendację (Lantus®) we wskazaniu: Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥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) [34], natomiast produkt Abasaglar® został, jako lek biopodobny również umieszczony na liście leków refundowanych w Polsce [35].

Informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych dla insuliny glargine (preparat Abasaglar®, Basaglar®) w leczeniu cukrzycy typu 2, przedstawiono w poniższej tabeli.

## Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Tabela 11. Rekomendacje dotyczące refundacji produktu leczniczego Abasaglar®/Basaglar®

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>					
Haute Autorité de Santé (HAS) [37]	Francja/2015	Abasaglar® (insulina glargine)	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i powyżej,	pozytywna	Lek jest częścią objawowego leczenia hiperglikemii. W cukrzycy typu 2 jest leczeniem 2 linii; preferowane rozpoczęcie od leczenia insuliną NPH; alternatywne leczenie do insuliny NPH, gdy występuje ryzyko ciężkiej nocnej hipoglikemii
NICE [14, 36]	Wielka Brytania/2015	Insulina glargine, (Abasaglar®)	Leczenie cukrzycy typu 1 u dorosłych Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z cukrzycą typu 2 rekomenduje jako preferowaną podstawową terapię insuliną NPH. W obu typach cukrzycy NICE rekomenduje insulinę glargine jako alternatywne leczenie.</li> <li>NHS preferuje Abasaglar® w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie LAA/insuliną (w przypadku pacjentów wcześniej leczonych insuliną glargine innej firmy (Lantus®) pacjenci Ci powinni pozostać przy tym samym produkcie leczniczym.</li> </ul>
AWMSG [38]	Walia/2015	Insulin glargine (Abasaglar®)	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia	Pozytywna z ograniczeniami	Wcześniej rekomendowany Lantus – lek biopodobny (wykazana podobna skuteczność i bezpieczeństwo).

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abosaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz
Canadian Drug Expert Committee (CADTH) [39]	Kanada/2016	Insulin glargine (Basaglar®)	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2 u dorosłych, którzy wymagają leczenia insulinowego do kontroli glikemii Leczenie dzieci od 6 roku życia i młodzieży z cukrzycą typu 1, którzy wymagają leczenia insulinowego do kontroli glikemii	pozytywna	Podobna farmakokinetyka, farmakodynamika, skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z preparatem Lantus oraz tańszy niż Lantus
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [40]	Australia/2014	Insulin glargine, Basaglar®	Leczenie cukrzycy typu 1 u dorosłych i dzieci oraz typu 2 u dorosłych wymagających leczenia insulinowego	pozytywna	Rekomendacja w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu z insuliną glargine Lantus. Dawki ekwiwalentne to 100 IU/ml Basaglar i 100 IU/ml Lantus.







## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych wraz z uzasadnieniem

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy także wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanych wskazaniach.

Oceniana interwencja - insulina glargine (produkt leczniczy Abasaglar®) - jest produktem leczniczym biopodobnym, wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*. Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu Abasaglar® (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania [4].

Produkt leczniczy Abasaglar® przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze. Dawkę oraz porę stosowania ocenianego produktu leczniczego należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt Abasaglar® można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi [4].

Uwzględniając wnioskowane wskazanie ocenianej interwencji (leczenie cukrzycy typu 2 [4]), u osób które wymagają leczenia z wykorzystaniem insuliny, jako potencjalne komparatory dla insuliny glargine rozważano leki rekomendowane przez obowiązujące polskie i zagraniczne wytyczne leczenia cukrzycy typu 2. W wyborze potencjalnego komparatora uwzględniano również status refundacyjny leku oraz jego wskazanie, a także dostępność randomizowanych badań klinicznych oceniających daną interwencję.

Wytyczne praktyki klinicznej w cukrzycy typu 2 wskazują na zindywidualizowane schematy insulinoterapii w zależności od potrzeb. W pierwszej kolejności stosowana jest insulina bazowa o przedłużonym działaniu (NPH, LAA – insulina glargine lub insulina detemir) w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, a w wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane można rozważyć włączenie od razu mieszanek insulinowych (ludzkich lub analogowych). W następnym etapie zalecana jest intensywna insulinoterapia, w skład której wchodzi insulina bazalna (NPH, insulina glargine (IG) lub detemir (ID)) oraz insulina bolusowa (ludzka lub analogowa). U osób nieleczonych wcześniej insulinami, rozpoczyna się od włączenia preparatu insuliny o przedłużonym działaniu do dotychczasowego leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD). Zatem w przypadku rozpoczęcia insulinoterapii alternatywnym leczeniem dla schematu: IG + OAD będzie terapia złożona: insulina NPH + OAD oraz ID + OAD. W przypadku części pacjentów z zaawansowaną cukrzycą typu 2, u których wymagana będzie bardziej zintensyfikowana terapia insulinowa tj.



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

mieszanki insulinowe, mogą one stanowić również alternatywę dla schematu IG + OAD. Podsumowując potencjalnymi komparatorami dla insuliny glargine podawanej w terapii złożonej z OAD są insulina NPH + OAD, insulina detemir + OAD oraz mieszanki insulinowe w monoterapii lub w połączeniu z OAD [6, 7, 16].

Rozpatrując populację pacjentów z zaawansowaną postacią cukrzycy typu 2, którzy mimo wcześniejszej insulinoaterapii prostej nie uzyskują odpowiedniej kontroli metabolicznej, stosuje się intensywną insulinoaterapię złożoną insuliny bazalnej z insuliną posiłkową. Potencjalnym komparatorem do IG + bolus będzie więc ID + bolus oraz NPH + bolus. W przypadku jeśli insulinoaterapia metodą wielokrotnych iniekcji insuliny jest nieakceptowalna przez pacjenta lub wskutek np. hipoglikemii zasadną jest redukcja intensywności leczenia przeciwcukrzycowego, alternatywnie można stosować mieszanki insulinowe. Podsumowując w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do intensywnej insulinoaterapii komparatorem dla ID + bolus może być NPH + bolus, ID + bolus oraz mieszanki insulinowe [6].

Dodatkowo należy wskazać, że najnowsze wytyczne PTD [2016] podkreślają przewagę długodziałających analogów insuliny nad insuliną izofanową jako insuliną bazową (podstawową). Podkreślono, że leczenie oparte na długodziałających analogach insuliny wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii nocnych i ciężkich [86].

Należy również pamiętać, że zgodnie z wytycznymi, jeśli modyfikacja stylu życia i insulinoaterapia skojarzona ze stosowaniem OAD nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, wskazane jest stosowanie dodatkowo leku inkretynowego (agonista GLP-1 lub gliptyna) lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR- $\gamma$ .

Wymienione powyżej opcje terapeutyczne są obecnie dostępne i refundowane ze środków publicznych w Polsce, poza dodatkowo stosowanymi inkretynami i inhibitorami SGLT-2, czy agonistami PPAR- $\gamma$ . Finansowanie insuliny detemir podobnie jak insuliny glargine w cukrzycy typu 2 jest ograniczone do chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% lub nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii [35].

#### Wybrane komparatory

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analiz HTA dla ocenianej interwencji (IG) podawanej w terapii złożonej z OAD wybrano następujące komparatory:

- insulina NPH + OAD;
- ID + OAD;
- mieszanki insulinowe (monoterapia lub + OAD),

natomiast dla IG podawanej w terapii złożonej z insuliną bolusową ( $\pm$  OAD) wybrano komparatory:

- insulina NPH + bolus ( $\pm$  OAD);
- ID + bolus ( $\pm$  OAD);
- mieszanki insulinowe.

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, naturalny przebieg choroby) [1]. Kryteria formalno-prawne [2, 3] są również spełnione.

Charakterystykę wybranych komparatorów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## 4.2. Charakterystyka wybranych komparatorów

### 4.2.1. Insulina detemir (ID)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długo działające. Kod ATC: A10AE05.

#### Mechanizm działania

ID jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazalna. Działanie ID polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby. [41].

#### Wskazania do stosowania

Wskazanie rejestracyjne ID obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych [41].

#### Dawkowanie i sposób podania

ID jest wstrzykiwana podskórnie. ID może być stosowana samodzielnie jako insulina bazalna (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem. W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta. Jeżeli ID stosowana jest jako insulina bazowa w schemacie basal–bolus, powinna być podawana raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta [41].

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [41].

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

- Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni, są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.
- Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii. Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmieniać się zwykłe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować. Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawek insuliny. Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wczesne objawy

zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

- Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i(lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na ID mogą wymagać zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy.
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia -mogą wystąpić: ból, zaczerwienienie, wysypka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć występowanie tych reakcji lub im zapobiec. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia ID.
- Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężką hipoalbuminemią. U tych pacjentów zaleca się dokładne monitorowanie.
- Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i ID. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich oznaki i objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych [41]

#### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zmniejszać następujące produkty: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjentów na insulinę mogą zwiększać następujące produkty: doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii. Oktreotyd/lanreotyd mogą zmniejszać lub zwiększać zapotrzebowanie na insulinę. Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny [41].

#### Status refundacyjny

Insulina detemir (Levemir) znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce i jest finansowana u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c  $\geq 8\%$  lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. Dodatkowo refundowana w cukrzycy typu 1 i dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia [35]

#### 4.2.2. Insulina NPH (izofanowa)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka). Kod ATC: A10AC01.

#### Mechanizm działania

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby. Insulina NPH jest insuliną długo działającą. Początek działania występuje w ciągu 1 ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4. a 12. godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin. [42].

### **Wskazania do stosowania**

Wskazanie rejestracyjne insuliny NPH obejmuje leczenie cukrzycy [42].

### **Dawkowanie i sposób podania**

Insulina NPH podawana jest we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkowanie insuliny NPH jest indywidualne i określane według zapotrzebowania pacjenta. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknięć w ciągu dnia. Insulatard może być stosowany w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako podstawowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi. Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 j.m./kg mc./dobę. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę może być większe u pacjentów z opornością na insulinę (np. w okresie dojrzewania lub spowodowanej otyłością) i mniejsze u pacjentów ze szczątkową, endogenną produkcją insuliny [42].

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz hipoglikemia [42].

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed podróżą pomiędzy różnymi strefami czasowymi, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

- Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni, są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.
- Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii. Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się, np. w wyniku intensywnej insulinoterapii, mogą zmieniać się zwykłe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować. Współistniejące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawek insuliny. Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, wczesne objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu do objawów występujących podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.
- Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na insulinę NPH mogą wymagać większej

liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi produktami insulinowymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia -mogą wystąpić: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć ryzyko takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia insuliną NPH.
- Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i insuliną NPH. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych [42]

#### **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące leki mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące leki mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii. Oktreotyd i lanreotyd mogą zarówno zmniejszać jak i zwiększać zapotrzebowanie na insulinę. Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny [42].

#### **Status refundacyjny**

Insulina NPH znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce. Finansowane są następujące produkty: Insulatard Penfill, Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar, Gensulin N, Humulin N, , Polhumin N [35].

### **4.2.3. Mieszanki insulinowe**

Grupa farmakoterapeutyczna:

- Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi. Kod ATC: A10AD05, A10AD04 [43, 44].
- Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, połączenie umiarkowanie i szybko działających insuliny. Kod ATC: A10AD01 [45].

#### **Mechanizm działania**

Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy. Ponadto, mieszanki insulinowe mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów [43, 45].

#### **Wskazania do stosowania**



Wskazania rejestracyjne mieszanek insulinowych obejmują leczenie cukrzycy u pacjentów, którzy wymagają stosowania insuliny [43, 45].

#### Dawkowanie i sposób podania

Mieszanki insulinowe podaje się we wstrzyknięciach podskórnych. Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę stężenie glukozy we krwi, rodzaj preparatu i dawkowanie insuliny (wielkość dawki i czas podawania), stosowaną dietę, poziom aktywności fizycznej i tryb życia pacjenta [43, 45].

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz hipoglikemia [43, 45].

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- W żadnym przypadku nie należy podawać mieszanek insulinowych dożylnie.
- Zmianę typu lub marki stosowanej u pacjenta insuliny należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca, NPH, lente itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.
- Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.
- Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia, zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.
- Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.
- W przypadku zaburzenia czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone.
- W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.
- Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.
- Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii.
- Podanie insuliny lispro dzieciom poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane są większe korzyści niż w przypadku stosowania insuliny krótkodziałającej.
- Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania mieszanki insulinowej i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego mieszanek insulinowych z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu [43].



### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywni agoniści receptorów beta2-adrenergicznych (ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreotyd lub alkohol.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania mieszanek insulinowych [43].

Mieszanki insulinowe znajdują się w wykazie leków refundowanych w Polsce i zostały wymienione w tabeli poniżej [35].

**Tabela 13. Mieszanki insulinowe refundowane w Polsce [35]**

Mieszanki insulinowe	Substancja czynna	Wytwórca
Insuman Comb 25	Insulina ludzka rozpuszczalna + insulina izofanowa	Sanofi-Aventis
Mixtard 30/40/50 Penfill	Insulina ludzka rozpuszczalna + insulina izofanowa	Novo Nordisk
Polhumin Mix – 2/3/4/5	Insulina ludzka rozpuszczalna + insulina izofanowa	„Polfa” S.A.
Gensulin M30/M40/M50	Insulina ludzka (rozpuszczalna +insulina izofanowa)	Bioton S.A.
Humulin M3	Insulina ludzka (rozpuszczalna +insulina izofanowa)	Eli Lilly
Insuman Comb 25 SoloStar	Insulina ludzka (rozpuszczalna +insulina izofanowa)	Sanofi-Aventis
NovoMix 30/50 Penfill	Insulina aspart + insulina aspart krystalizowana z protminą	Novo Nordisk
Humalog Mix 25/50	Insulina lispro + zawiesina protaminowa insuliny lispro	Eli Lilly

#### 4.2.4. Insulina posiłkowa (bolus)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, szybko działające, insulina (ludzka). Kod ATC: A10AB01 [46], A10AB04 [47], A10AB05 [49], A10AB06 [48].

##### Mechanizm działania

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Początek działania insuliny szybko działającej występuje w ciągu 30 minut, działanie maksymalne występuje między 1 a 4 godziny, a całkowity czas działania utrzymuje się około 7-9 godzin [46, 50].

Badania wykazały, że insulina glulizynowa po podaniu podskórnym charakteryzuje się szybszym początkiem i krótszym czasem działania niż zwykła insulina ludzka. Działanie hipoglikemizujące insuliny glulizynowej rozpoczyna się po 10-20 minutach [48].

Insulina lispro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od krótkodziałającej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Insulina lispro szybko zaczyna działać, a czas jej działania jest krótszy (2 do 5 godzin) w porównaniu z krótkodziałającą insuliną [47].

## *Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

Insulina aspart ma szybszy początek działania i utrzymuje mniejsze stężenie glukozy we krwi w ciągu pierwszych 4 godzin po posiłku w porównaniu do rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. Insulina aspart ma również krótszy czas działania po podaniu podskórnym w porównaniu do rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. Po podaniu podskórnym produktu początek działania następuje w ciągu od 10 do 20 minut. Maksymalne działanie występuje między 1. a 3. godziną po wstrzyknięciu. Całkowity czas działania wynosi od 3 do 5 godzin [49].

### **Wskazania do stosowania**

Wskazania rejestracyjne insulin szybko działających (posiłkowych) obejmują leczenie cukrzycy, u pacjentów którzy wymagają leczenia insulinowego [46, 50].

Wskazanie dla insuliny glulizynowej jest dodatkowo zawężone do populacji dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 lat z cukrzycą, którzy wymagają leczenia insulinowego [48], a dla insuliny aspart – do populacji dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej [49].

### **Dawkowanie i sposób podania**

Insuliny szybko działające (posiłkowe) podaje się we wstrzyknięciach podskórnych. Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta. Insuliny posiłkowe mogą być stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z insuliną o pośrednim czasie działania lub insuliną długo działającą, przed planowanym posiłkiem lub przekąską [46].

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz hipoglikemia [46].

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.
- Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.
- Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii. Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać insuliny posiłkowej w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny. U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy, może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.
- Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.
- Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu produktu insulinowego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.
- Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny ludzkiej) i (lub)

metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina zwierzęca) mogą spowodować konieczność zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi produktami insulinowymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

- Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami, obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które mogą objawiać się bólem, zaczerwienieniem, pokrzywką, stanem zapalnym, zasinieniem, obrzękiem i swędzeniem. Zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru mogą zmniejszyć ryzyko takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia insulina subko działającą.
- Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i insulina szybko działającą. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych [46].

#### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące leki mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące leki mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii. Oktreotyd i lanreotyd mogą zarówno zmniejszać jak i zwiększać zapotrzebowanie na insulinę. Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny [46].

#### Status refundacyjny

Insuliny szybko działające znajdują się w wykazie leków refundowanych w Polsce, przy czym spośród insulin ludzkich: Actrapid Penfill (Novo Nordisk), Insuman Rapid (Sanofi-Aventis), Gensulin R (Bioton S. A.), Humulin R (Eli Lilly), Insuman Rapid SoloStar (Sanofi-Aventis), Polhumin R („Polfa” S. A.), a wśród szybko działających analogów: Apidra i Apidra SoloStar (insulina glulizynowa, Sanofi-Aventis), Humalog (insulina lispro, Eli Lilly), NovoRapid Penfill (insulina aspart, Novo Nordisk) [35].

### 4.2.5. Terapie nieinsulinowe

#### 4.2.5.1. Metformina

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne biguanidu. Kod ATC: A10BA02 [51].

#### Mechanizm działania

Chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Chlorowodorek metforminy ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyty glukozy i jej zużycie,
- opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Chlorowodorek metforminy pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu. Chlorowodorek metforminy zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT). U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, chlorowodorek metforminy wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

### Wskazania do stosowania

Wskazanie rejestracyjne metforminy obejmuje leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi [51].

### Dawkowanie i sposób podania

Metformina jest stosowana doustnie. W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi: zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg chlorowodoru metforminy (1 tabletki) 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłku. Po 10-15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 3 g na dobę. W przypadku zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na chlorowodorek metforminy należy odstawić poprzednio stosowany lek i zastosować chlorowodorek metforminy w wyżej podanych dawkach. W skojarzeniu z insuliną: chlorowodorek metforminy stosuje się zwykle w dawce początkowej 850 mg (1 tabletki) od 2 do 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi [51].

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorowodorek metforminy lub którąkolwiek substancję pomocniczą, cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy, niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), ostre choroby wiążące się z ryzykiem niewydolności nerek (odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod), ostre lub przewlekłe choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek (niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs), niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm, karmienie piersią [51].

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym ale groźnym (z wysoką śmiertelnością w razie braku natychmiastowego leczenia) powikłaniem metabolicznym mogącym powstać w wyniku kumulacji metforminy. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u chorych leczonych metforminą występowały przede wszystkim u osób ze znaczną niewydolnością nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć poprzez dokładną ocenę również innych czynników ryzyka sprzyjających kwasicy mleczanowej, do których należą: źle kontrolowana glikemia, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności, bólu brzucha, hipotermii, a następnie śpiączki. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów we krwi powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej chlorowodorek metforminy należy odstawić, a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu.

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

- Ponieważ metformina jest wydalana przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy:
  - u pacjentów z prawidłową czynnością nerek przynajmniej raz w roku,
  - przynajmniej 2-4 razy w roku u pacjentów, u których stężenia kreatyniny są na górnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek u osób w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których czynność nerek może być zaburzona, np. na początku stosowania leków hipotensyjnych, moczopędnych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
- Ponieważ donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod podczas badań radiologicznych może być przyczyną niewydolności nerek, chlorowodorek metforminy należy odstawić przed badaniem lub na czas badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej, niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po oceniu czynności nerek i stwierdzeniu, że jest prawidłowa.
- Chlorowodorek metforminy należy odstawić na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zabiegu.
- Podczas stosowania chlorowodoru metforminy należy przestrzegać zaleceń diety cukrzycowej i przyjmowanie węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną.
- Należy regularnie wykonywać typowe badania laboratoryjne wykonywane zwykle w celu kontrolowania cukrzycy.
- Chlorowodorek metforminy nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność w razie stosowania go w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika [51].

**Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania chlorowodoru metforminy z następującymi substancjami:

- Alkohol - Podczas ostrego zatrucia alkoholem istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku: głodzenia lub niedożywienia, niewydolności wątroby. Należy unikać spożywania alkoholu i leków zawierających alkohol.
- Środki kontrastujące zawierające jod -Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.Przed badaniem lub na czas badania chlorowodorek metforminy należy odstawić. Leczenie można wznowić nie wcześniej, niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po oceniu czynności nerek i stwierdzeniu że jest prawidłowa.

Chlorowodorek metforminy należy stosować ostrożnie z następującymi substancjami:

- Glikokortykosteroidy (podawanie ogólne i miejscowe), leki pobudzające receptory  $\beta$ 2-adrenergiczne i leki moczopędne - Leki te wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Pacjenta należy poinformować o konieczności częstej kontroli stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w czasie jednoczesnego stosowania takich leków oraz po ich odstawieniu.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)- Leki te mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz po ich odstawieniu [51].



### Status refundacyjny

Obecnie na wykazie leków refundowanych w Polsce znajdują się następujące preparaty metforminy. Avamina (Bioton Polska), Etform 500/850 (Sandoz GMBH), Formetic (Polpharma S.A.), Glucophage i Glucophage 500/850/1000/XR (Merck Sante), Metfogamma 850/1000 (Worwag Pharma GMBH & CO.), Metformax 500/850/1000/SR (Teva), Metformin Bluefish (Bluefish Pharmaceuticals), Metformin Galena (Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „GALENA”), Metifor (Polfarmex S.A.), Siofor 500/850/1000 (Berlin Chemie) [35].

#### 4.2.5.2. Pochodne sulfonilomocznika

W Polsce dostępne są 4 preparaty z grupy pochodnych sulfonilomocznika: glipizyd, glimepiryd, gliklazyd, glikwidon.

Grupa farmakoterapeutyczna: Glipizyd: doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonilomocznika. Kod ATC: A10BB07 [52], Glimepiryd: leki obniżające poziom glukozy, inne niż insulin, sulfonamidy, pochodne sulfonilomocznika. Kod ATC: A10BB12 [53], Glikwidon, Gliklazyd: doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne sulfonilomocznika. Kod ATC: A10BB (glikwidon) [55], A10BB09 (gliklazyd) [54].

### Mechanizm działania

Działanie polega na stymulowaniu wydzielania insuliny przez komórki Langerhansa (poprzez zamykanie ATP-zależnych kanałów potasowych, co powoduje depolaryzację błony komórek beta trzustki – a w konsekwencji zwiększony napływ jonów wapnia do wnętrza komórki i wydzielanie insuliny w wyniku egzocytozy) oraz na redukcji oporności tkanek obwodowych na insulinę (zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie, wzrost klirensu glukozy, zwiększenie aktywności syntazy glikogenu w mięśniach szkieletowych) [52].

### Wskazania do stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla glipizydu, glimepirydu i gliklazytu obejmuje pacjentów z cukrzycą typu 2 w przypadkach, gdy właściwej kontroli glukozy we krwi nie można osiągnąć za pomocą odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego [52]. Glikwidon zalecany jest w leczeniu osób w średnim wieku i starszych z cukrzycą typu 2, gdy przestrzeżenie diety nie jest wystarczające do uregulowania metabolizmu węglowodanów [55].

### Dawkowanie i sposób podania

Wszystkie leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika stosowane są doustnie, w czasie posiłku (najlepiej śniadania). Dawka początkowa glipizydu wynosi 5 mg o.d., a dawka podtrzymująca wynosi od 5 mg o.d do 20 mg o.d (w dawkach podzielonych), dawka początkowa glimepirydu wynosi 1mg o.d a dawki podtrzymujące od 1-4 mg o.d. Gliklazyd jest stosowany w dawce początkowej 30 mg o.d, dawki podtrzymujące wynoszą od 30 – 120 mg o.d. Dawka początkowa glikwidonu wynosi 15 mg o.d, a dawki podtrzymujące 15 – 120 mg o.d w dawkach podzielonych [].

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na glipizyd, glimepiryd, glikwidon, gliklazyd lub inne pochodne sulfonilomocznika i sulfonamidy, a także jakiegokolwiek substancje pomocnicze preparatu, cukrzyca typu 1, cukrzycowa kwasica ketonowa, śpiączka cukrzycowa, ciężka niewydolność nerek, wątroby, zaburzenia czynności tarczycy, choroby nerek i wątroby, pacjenci leczeni mikonazolem. Glikwidon jest dodatkowo przeciwwskazany u pacjentów po resekcji trzustki, w czasie ciężkich zakażeń, przed zabiegiem chirurgicznym oraz cierpiących na ostrą przerywaną porfirię. Gliklazytu nie można stosować w okresie karmienia piersią [52, 53, 54, 55].

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- W przypadku nieregularnego spożywania posiłków lub pomijania posiłków, leczenie glimepirydem, glipizydem, gliklazydem czy glikwidonem może prowadzić do hipoglikemii. Objawami hipoglikemii mogą



być: bóle głowy, napady głodu, nudności, wymioty, zmęczenie, senność, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, agresywność, osłabienie koncentracji, czujności i czasu reakcji, depresja, dezorientacja, zaburzenia mowy i widzenia, afazja, drżenia mięśni, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezradności, utrata samokontroli, delirium, drgawki pochodzenia mózgowego, senność i utrata przytomności aż do stanu śpiączki włącznie, płytki oddech oraz bradykardia.

- Ponadto mogą wystąpić objawy zaburzenia regulacji układu adrenergicznego, takie jak: pocenie się, wilgotna skóra, niepokój, częstoskurcz, zwiększenie ciśnienia krwi, kołatanie serca, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca.
- Obraz kliniczny w ciężkiej hipoglikemii może przypominać udar. Powyższe objawy można zazwyczaj zmniejszyć poprzez natychmiastowe podanie węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące są nieskuteczne.
- Pomimo początkowego osiągnięcia zamierzonej skuteczności, może wystąpić nawrót hipoglikemii.
- Ciężka lub długotrwała hipoglikemia, wyrównana tylko doraźnie za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowej interwencji lekarza i czasami hospitalizacji.
- Czynniki mogące wpłynąć na rozwój hipoglikemii:
  - niechęć lub (częściej u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność do współpracy z lekarzem,
  - niedożywienie, nieregularne przyjmowanie posiłków, pomijanie posiłków, poszczenie,
  - brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a ilością spożywanych węglowodanów,
  - zmiana diety,
  - spożywanie alkoholu, szczególnie z jednoczesnym pomijaniem posiłków,
  - zaburzenia czynności nerek,
  - ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
  - przedawkowanie glimepirydu, glipizydu, gliklazynu, glikwidonu;
  - niektóre niewyrównane zaburzenia (lub nieleczone choroby) endokrynologiczne prowadzące do zaburzenia przemiany węglowodanów lub osłabienia mechanizmów kompensacji hipoglikemii (np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy oraz przedniego płata przysadki lub niewydolność kory nadnerczy),
  - jednoczesne przyjmowanie niektórych produktów leczniczych.
- Leczenie wymaga regularnego kontrolowania stężenia glukozy we krwi i w moczu. Ponadto zaleca się oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej. Wymagane jest też regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz obrazu krwi (szczególnie oznaczanie liczby leukocytów i trombocytów).
- W sytuacjach stresowych (np. wypadek, poważna operacja, infekcje ze stanem gorączkowym itp.) może być wskazana czasowa zmiana produktu leczniczego na insulinę.
- Brak danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów dializowanych. U tych pacjentów wskazana jest zmiana produktu leczniczego na insulinę. Farmakokinetyka i farmakodynamika gliklazynu może ulec zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek konieczna jest ścisła kontrola lekarska u pacjentów stosujących glikwidon.
- Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może wywołać anemię hemolityczną. Pochodne sulfonilomocznika powinny być ostrożnie

stosowane u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. U tych pacjentów należy podjąć inne metody leczenia i nie stosować pochodnych sulfonilomocznika.

- Produkty zawierające laktozę nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [52, 53, 54, 55].

### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjmowanie glimepirydu, glipizydu, gliklazydu, glikwidonu z niektórymi lekami może powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie ich działania hipoglikemizującego. Dlatego też inne leki można przyjmować tylko za zgodą (lub z przepisem) lekarza.

Glimepiryd jest metabolizowany przez izoenzym cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na metabolizm glimepirydu ma wpływ jednoczesne stosowanie leków indukujących CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub hamujących CYP2C9 (np. flukonazol).

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii może wystąpić na skutek jednoczesnego przyjmowania glimepirydu oraz jednego z następujących leków: fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon; insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe; metformina; salicylany oraz kwas p-amino-salicylowy; steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe; chloramfenikol; leki przeciwwkrzepliwne będące pochodnymi kumaryny; dizopyramid; fenfluramina; fibraty; inhibitory konwertazy angiotensyny; fluoksetyna; allopuryinol; leki sympatykolityczne; cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid; sulfinpirazon; niektóre długodziałające sulfonamidy; tetracykliny; inhibitory MAO; antybiotyki chinolonowe; probenecyd; mikonazol; pentoksyfilina (w wysokiej dawce podawana parenteralnie); trytokwalina; flukonazol; klarytromycyna.

Działanie hipoglikemizujące glipizydu mogą nasilać leki: mikonazol, flukonazol, NLP, inhibitory MAO, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne, inhibitory receptora H<sub>2</sub>, salicylany, leki silnie wiążące się z białkami osocza (sulfonamidy), chloramfenikol, probenecyd, pochodne kumaryny.

Przeciwwskazane jest stosowanie gliklazydu z mikonazolem, a nie zaleca się stosowania gliklazydu z fenylobutazonem i alkoholem. Ponadto nasilenie działania hipoglikemizującego może wystąpić po przyjęciu: innego leku przeciwcukrzycowego, leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, flukonazolu, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora H<sub>2</sub>, inhibitorów MAO, sulfonamidów i NLP.

Działanie glikwidonu mogą nasilać: NLP, inhibitory MAO, oksytetracyklina, inhibitory konwertazy angiotensyny, klofibrat, cyklofosfamid i jego pochodne, sulfonamidy i inne antybiotyki hamujące eliminację, inne leki przeciwcukrzycowe, insulina, a prawdopodobnie również: produkty blokujące receptory beta-adrenergiczne, inne leki sympatykolityczne, rezerpina, guanetydyna.

Oslabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do zwiększenia stężenia glukozy we krwi może wystąpić na skutek jednoczesnego przyjmowania glimepirydu oraz jednego z następujących leków: estrogeny i progestageny; saluretyki, diuretyki tiazydowe; leki stymulujące czynność tarczycy, glikokortykosteroidy; pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna; adrenalina i sympatykomimetyki; kwas nikotynowy (w dużych dawkach) oraz pochodne kwasu nikotynowego; leki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie); fenytoina, diazoksyd; glukagon, barbiturany oraz ryfampicyna; acetazolamid. Działanie glipizydu mogą osłabiać leki: danazol, tiazydy i inne leki moczopędne, kortykosteroidy, pochodne fenotiazyny, preparaty tarczycy, estrogeny, doustne leki antykoncepcyjne zawierające estrogeny/progestageny, fenytoina, kwas nikotynowy, leki sympatykomimetyczne, antagoniści kanału wapnia i izoniazyd. Nie zaleca się stosowania łącznie z gliklazydem: danazolu i należy zachować ostrożność przy stosowaniu z: chlorpromazyną, glikokortykosteroidami, rytodryną, salbutamolem, terbutaliną. Osłabienie hipoglikemizującego działania glikwidonu mogą powodować: glikokortykosteroidy, doustne leki antykoncepcyjne,

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

leki sympatykomimetyczne, hormony tarczycy, glukagon, leki moczopędne, diazoksyd, fenotiazyna, kwas nikotynowy i prawdopodobnie: barbiturany, ryfampicyna i fenytoina.

Antagoniści receptora H<sub>2</sub>, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Pod wpływem działania leków sympatykolytycznych, takich jak leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna oraz rezerpina, kompensacyjna regulacja adrenergiczna w hipoglikemii może ulec osłabieniu lub zniesieniu. Alkohol (spożywany w nadmiarze jak i przewlekle) może nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu w sposób nieprzewidywalny. Glimepiryd może zarówno nasilać jak i osłabiać działanie pochodnych kumaryny. U pacjentów leczonych glipizydem może wystąpić reakcja disulfiramowa po spożyciu alkoholu (nietolerancja alkoholu). Gliklazyd może nasilać działanie przeciwzakrzepowe jednocześnie stosowanych leków przeciwzakrzepowych tj warfaryna. Odnotowano nasilone lub osłabione działanie glikwidonu pod wpływem antagonistów receptora H<sub>2</sub> i po spożyciu alkoholu [52, 53, 54, 55].

**Status refundacyjny**

Obecnie w Polsce są finansowane następujące preparaty zawierające glipizyd: Glipizide BP; zawierające glimepiryd: Amaryl 1/2/3/4, Avaron, Diaril, Glibetic 1/2/3/4, Glidamid, GlimeHexal 1/2/3/4/6, Glimepiride Accord, Glimepiride Genoptim, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic; zawierające gliklazyd: Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Gliclastad, Symazide MR. Aktualnie na liście leków refundowanych nie znajduje się żaden preparat zawierający glikwidon [35].

**4.2.5.3. Agoniści GLP-1**

W Polsce dostępne z grupy agonistów GLP-1 są: liksysenatyd, eksenatyd i liraglutyd.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu cukrzycy, inne leki zmniejszające poziom glukozy we krwi z wyjątkiem insuliny. Kod ATC: A10BX10 (liksysenatyd) [57], A10BX04 (eksenatyd) [56, 85], A10BX07 (liraglutyd) [58]. Eksenatyd dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt leczniczy Byetta [56]) oraz w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Bydureon [85]).

**Mechanizm działania**

Leki z tej grupy są wybiórczymi, syntetycznymi agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkretynowego, stymulującego wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od poziomu glukozy oraz hamującego wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Działanie agonistów GLP-1 polega na swoistej interakcji z receptorami GLP-1, wskutek czego wzrasta stężenie wewnątrzkomórkowe cyklicznego adenylozomonofosforanu. Powoduje to stymulowanie wydzielania insuliny, jedynie wówczas gdy zwiększone jest stężenie glukozy we krwi. Jednocześnie następuje hamowanie wydzielania glukagonu. Leki te nie zwiększają wydzielania insuliny przy normoglikemii, co zapobiega występowaniu hipoglikemii. W przypadku hipoglikemii zachowany jest mechanizm awaryjny wydzielania glukagonu. Liksysenatyd, eksenatyd spowalnia opróżnianie żołądka, i w ten sposób wpływa na zmniejszenie szybkości, z jaką glukoza pochodząca z pokarmu przenika do krwiobiegu [56].

**Wskazania do stosowania**

Wskazanie rejestracyjne obejmuje dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy i (lub) insuliną bazalną w celu uzyskania właściwej kontroli glikemii, w przypadku, gdy stosowanie tych leków razem z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii [56].

### Dawkowanie i sposób podania

Leki z tej grupy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (jeśli stosowana jest z insuliną bazalną to w osobnej iniekcji). Liksysenatyd podawany jest przez 14 dni w dawce początkowej wynoszącej 10 µg raz na dobę. Dawka podtrzymująca liksysenatydu (od 15. dnia leczenia) jest stała i wynosi 20 µg raz na dobę. Dawkowanie eksenatydu dostępnego w postaci roztworu do wstrzykiwań rozpoczyna się od podawania 5 µg eksenatydu na dawkę dwa razy na dobę przez co najmniej jeden miesiąc, aby poprawić tolerancję leku. Następnie można zwiększyć dawkę eksenatydu do 10 µg dwa razy na dobę w celu uzyskania lepszej kontroli glikemii. Nie zaleca się stosowania eksenatydu w dawkach większych niż 10 µg dwa razy na dobę. Natomiast zalecana dawka eksenatydu dostępnego w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań to 2 mg raz na tydzień. Liraglutyd zalecany jest w dawce początkowej 0,6 mg liraglutylu na dobę. Po upływie co najmniej tygodnia dawkę liraglutylu należy zwiększyć do 1,2 mg. Dla części pacjentów korzystne może okazać się zwiększenie dawki z 1,2 mg do 1,8 mg i w zależności od odpowiedzi klinicznej, po upływie minimum jednego tygodnia dawkę można zwiększyć do 1,8 mg w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Dobowe dawki większe niż 1,8 mg liraglutylu nie są zalecane.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [56].

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Nie należy stosować liksysenatydu, eksenatydu i liraglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 1, ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy. Nie wolno podawać preparatów we wstrzyknięciach dożylnych lub domięśniowych.
- Nie zaleca się stosowania preparatów u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone.
- Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z objawami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Nie zaleca się stosowania liksysenatydu, eksenatydu i liraglutylu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego.
- Stosowanie agonistów receptora dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólem brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy odstawić stosowanie agonistów receptora GLP-1; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznowiać leczenia tym lekiem. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.
- Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksysenatyd, eksenatyd i liraglutyd może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 u pacjentów przyjmujących doustnie produkty lecznicze, które wymagają szybkiego wchłaniania z przewodu pokarmowego lub leki o wąskim wskaźniku terapeutycznym. Jednoczesne stosowanie eksenatydu z pochodnymi D-fenylalaniny (meglitynidami), inhibitorami alfa-glukozydazy, inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 lub innymi agonistami receptora GLP-1 nie było badane i nie jest zalecane.
- Doświadczenie ze stosowaniem eksenatydu u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≤ 25 jest ograniczone. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania liksysenatydu w skojarzeniu z inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

- U około 5 % pacjentów otrzymujących eksenatyd w badaniach klinicznych, obserwowano utratę masy ciała o więcej niż 1,5 kg tygodniowo. Takie tempo utraty masy ciała może mieć niekorzystne konsekwencje, np. kamicę żółciową.
- Pacjentów stosujących liksysenatydi liraglutyd należy poinformować o ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, a także o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia odwodnienia.
- Podczas jednoczesnego stosowania liksysenatydu, eksenatydu i liraglutytu z pochodną sulfonylomocznika częstość występowania hipoglikemii była większa niż w przypadku jednoczesnego podawania placebo z pochodną sulfonylomocznika. W badaniach klinicznych u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, u których stosowano leczenie skojarzone z pochodną sulfonylomocznika stwierdzono większą częstość występowania hipoglikemii niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii spowodowanej stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.
- Produkt leczniczy liksysenatydu i eksenatydu zawiera metakrezol, który może wywołać reakcje alergiczne [56, 57, 58].

**Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Liksyesenatyd jest peptydem i nie podlega metabolizmowi z udziałem cytochromu P450. Liraglutyd w badaniach *in vitro* wykazał bardzo mały potencjał wejścia w interakcje farmakokinetyczne z innymi substancjami aktywnymi związanymi z cytochromem P450 oraz wiązania z białkami osocza.

Opóźnienie opróżniania żołądka przez liksyesenatyd, eksenatyd i liraglutyd może zmniejszać szybkość wchłaniania produktów leczniczych podawanych doustnie. Szczególnie na początku leczenia liksyesenatydem, eksenatydem i liraglutydem należy ściśle obserwować pacjentów stosujących produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, jak i te produkty lecznicze, które wymagają uważnego monitorowania pacjenta. Przyjmowanie tych produktów leczniczych należy skoordynować ze stosowaniem liksyesenatydu. Jeśli te produkty lecznicze powinny być podawane z pokarmem, należy poinformować pacjentów, aby jeśli to możliwe, przyjmowali je z posiłkiem, wtedy gdy nie stosują liksyesenatydu i eksenatydu. U niewielkiej liczby pacjentów leczonych liraglutydem odnotowano przynajmniej jeden przypadek ostrej biegunki. Biegunka może wpłynąć na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych.

W przypadku doustnych produktów leczniczych, których skuteczność szczególnie zależy od stężeń progowych, takich jak antybiotyki, pacjentów należy poinformować, aby przyjmowali te produkty lecznicze przynajmniej na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksyesenatydu czy eksenatydu. Oporne na sok żołądkowy, dojelitowe postaci leków zawierające substancje czynne wrażliwe na rozpad w żołądku należy podawać na 1 godzinę przed lub 4 godziny po wstrzyknięciu liksyesenatydu i eksenatydu.

Paracetamol zastosowano jako modelowy produkt leczniczy w badaniu wpływu liksyesenatydu na opróżnianie żołądka. Po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg paracetamolu, wartości AUC i  $t_{1/2}$  nie uległy zmianie bez względu na czas podania leku (przed lub po wstrzyknięciu liksyesenatydu). Przy podaniu paracetamolu na 1 lub 4 godziny po podaniu 10  $\mu\text{g}$  liksyesenatydu,  $C_{\text{max}}$  paracetamolu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 29% i 31%, a mediana  $t_{\text{max}}$  uległa opóźnieniu o odpowiednio 2,0 i 1,75 godzin. Dalsze opóźnienie  $t_{\text{max}}$  oraz zmniejszenie wartości  $C_{\text{max}}$  paracetamolu jest przewidywane dla dawki podtrzymującej wynoszącej 20  $\mu\text{g}$ . Przy podaniu paracetamolu na 1 godzinę przed wstrzyknięciem liksyesenatydu nie zaobserwowano jego wpływu na  $C_{\text{max}}$  i  $t_{\text{max}}$  paracetamolu. Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki paracetamolu, ale gdy wymagane jest szybkie pojawienie się działania należy wziąć pod uwagę obserwowane opóźnienie  $t_{\text{max}}$ , gdy paracetamol podawano 1-4 godzin po zastosowaniu liksyesenatydu. Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na paracetamol po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg. Wartość  $C_{\text{max}}$  paracetamolu zmniejszyła się o 31%, natomiast średnia wartość  $t_{\text{max}}$  zwiększyła się o 15 minut. W przypadku jednoczesnego podania paracetamolu

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

w dawce 1000 mg i eksenatydu w dawce 10 µg (godzina 0) oraz z zachowaniem przerwy 1 godzinę, 2 godziny i 4 godziny od wstrzyknięcia eksenatydu, pole pod krzywą (AUC) paracetamolu było mniejsze odpowiednio o 21%, 23%, 24% i 14%. Stężenie maksymalne paracetamolu C<sub>max</sub> było mniejsze odpowiednio o 37%, 56%, 54% i 41% a t<sub>max</sub> wzrósł z 0,6 godziny w okresie kontrolnym do odpowiednio: 0,9 godziny, 4,2 godziny, 3,3 godziny oraz 1,6 godziny. Pole pod krzywą (AUC), C<sub>max</sub> i t<sub>max</sub> dla paracetamolu nie uległy istotnej zmianie gdy paracetamol podawany był jedną godzinę przed wstrzyknięciem eksenatydu. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania paracetamolu i liksysenatydu i eksenatydu.

W przypadku podawania eskenatydu (10 µg dwa razy na dobę) jednocześnie z lowastatyną w dawce jednorazowej (40 mg) pole pod krzywą (AUC) oraz C<sub>max</sub> dla lowastatyny zmniejszyły się odpowiednio o około 40% i 28%, natomiast t<sub>max</sub> był opóźniony o około 4 godziny w porównaniu z wartościami uzyskanymi po podaniu samej lowastatyny. W trwających 30 tygodni badaniach klinicznych kontrolowanych placebo jednoczesne stosowanie eksenatydu i inhibitorów reduktazy HMG CoA nie powodowało istotnej zmiany profilu lipidów. Chociaż nie jest wymagane dostosowywanie ustalonej wcześniej dawki, należy rozważyć możliwość wystąpienia zmiany stężenia frakcji LDL-C lub cholesterolu całkowitego. Należy regularnie monitorować profil lipidów.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego (etynyloestradiol 0,03 mg /lewonorgestrel 0,15 mg) na 1 godzinę przed lub 11 godzin po podaniu 10 µg liksysenatydu, wartości C<sub>max</sub>, AUC, t<sub>1/2</sub> i t<sub>max</sub> etynyloestradiolu i lewonorgestrelu nie uległy zmianie. Podanie doustnego środka antykoncepcyjnego na 1 lub 4 godziny po podaniu liksysenatydu nie wpływało na AUC i t<sub>1/2</sub> etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, podczas gdy C<sub>max</sub> etynyloestradiolu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 52% i 39%, a C<sub>max</sub> lewonorgestrelu uległo zmniejszeniu o odpowiednio 46% i 20%, a mediana t<sub>max</sub> opóźnieniu o 1 do 3 godzin. Zmniejszenie C<sub>max</sub> ma ograniczone znaczenie kliniczne i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych. Liraglutyd zmniejszył wartość C<sub>max</sub> etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 12% i 13% po podaniu pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Wartość t<sub>max</sub> zwiększyła się o 1,5 godziny po zastosowaniu z liraglutydem w przypadku obu związków. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno na etynyloestradiol, jak i lewonorgestrel. W związku z tym działanie antykoncepcyjne podczas jednoczesnego ich stosowania z liraglutydem nie powinno ulec zmniejszeniu. Przyjmowanie 30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu godzinę przed podaniem eksenatydu (10 µg dwa razy na dobę) nie powodowało zmian w wartościach pola pod krzywą AUC, C<sub>max</sub> lub C<sub>min</sub> etynyloestradiolu oraz lewonorgestrelu. Przyjmowanie środków antykoncepcyjnych 30 minut po podaniu eksenatydu nie wpływało na pole pod krzywą AUC, ale powodowało zmniejszenie wartości C<sub>max</sub> etynyloestradiolu o 45% i C<sub>max</sub> lewonorgestrelu o 27-41%, oraz opóźnienie t<sub>max</sub> o 2-4 godziny w wyniku hamowania opróżniania żołądka. Zmniejszenie C<sub>max</sub> nie jest istotne klinicznie i nie jest konieczna zmiana dawkowania środków antykoncepcyjnych.

Przy równoczesnym podawaniu 20 µg liksysenatydu i 40 mg atorwastatyny rano przez 6 dni, narażenie na atorwastatynę nie uległo zmianie, podczas gdy C<sub>max</sub> uległo zmniejszeniu o 31%, a t<sub>max</sub> opóźnieniu o 3,25 godziny. Nie obserwowano takiego wydłużenia t<sub>max</sub> przy podawaniu atorwastatyny wieczorem, a liksysenatydu rano, lecz wartości AUC i C<sub>max</sub> atorwastatyny uległy zwiększeniu odpowiednio o 27% i 66%. Zmiany te nie są istotne klinicznie i dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki atorwastatyny w skojarzeniu z liksysenatydem. Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki 40 mg atorwastatyny do klinicznie istotnego poziomu. W związku z tym, nie ma konieczności dostosowywania dawki atorwastatyny podczas podawania jej razem z liraglutydem. Po zastosowaniu liraglutytu wartość C<sub>max</sub> atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, natomiast średnia wartość t<sub>max</sub> zwiększyła się z 1 do 3 godzin.

Przy równoczesnym podawaniu 25 mg warfaryny i wielokrotnych dawek 20 µg liksysenatydu, nie zaobserwowano wpływu na AUC lub INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany), podczas gdy wartość C<sub>max</sub> uległa zmniejszeniu o 19%, a wartość t<sub>max</sub> opóźnieniu o 7 godzin. Na podstawie tych wyników nie jest wymagane dostosowanie dawki warfaryny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem; zalecane jest jednak częste



monitorowanie INR u pacjentów otrzymujących warfarynę i (lub) pochodne kumaryny w czasie rozpoczęcia lub zakończenia leczenia liksysenatydem.

W przypadku podania digoksyny, lizynoprylu i warfaryny 30 minut po podaniu eksenatydu obserwowano opóźnienie  $t_{max}$  o około 2 godziny. Nie stwierdzono znaczącego klinicznie wpływu na  $C_{max}$  czy AUC. Jednak od czasu wprowadzenia do obrotu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia INR podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i eksenatydu. Należy uważnie kontrolować INR podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki eksenatydu u pacjentów przyjmujących warfarynę i (lub) pochodne kumarolu.

Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na gryzeofulwinę po podaniu pojedynczej dawki 500 mg gryzeofulwiny. Wartość  $C_{max}$  gryzeofulwiny zwiększyła się o 37%, podczas gdy średnia wartość  $t_{max}$  nie uległa zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki gryzeofulwiny i innych związków o małej rozpuszczalności i dużej przenikalności.

Równoczesne podanie 20 µg liksysenatydu i 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na AUC digoksyny w stanie równowagi. Wartość  $t_{max}$  digoksyny uległa opóźnieniu o 1,5 godziny, a  $C_{max}$  zmniejszeniu o 26%. Na podstawie tych wyników, nie jest wymagane dostosowanie dawki digoksyny przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem. Podanie pojedynczej dawki 1 mg digoksyny jednocześnie z liraglutydem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC digoksyny o 16%; wartość  $C_{max}$  zmniejszyła się o 31%. Średnia wartość  $t_{max}$  digoksyny zwiększyła się z 1 do 1,5 godziny. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki digoksyny.

Podanie pojedynczej dawki 20 mg lizynoprylu jednocześnie z liraglutydem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC dla lizynoprylu o 15%; wartość  $C_{max}$  zmniejszyła się o 27%. Po zastosowaniu liraglutylu średnia wartość  $t_{max}$  lizynoprylu zwiększyła się z 6 do 8 godzin. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki lizynoprylu.

Przy równoczesnym podawaniu 20 µg liksysenatydu i 5 mg ramiprylu przez 6 dni, AUC ramiprylu uległo zwiększeniu o 21%, podczas gdy wartość  $C_{max}$  uległa zmniejszeniu o 63%. AUC oraz  $C_{max}$  aktywnego metabolitu (ramiprylatu) nie uległy zmianie. Wartości  $t_{max}$  ramiprylu i ramiprylatu uległy opóźnieniu o około 2,5 godzin. Na podstawie tych wyników, nie jest wymagane dostosowanie dawki ramiprylu przy równoczesnym stosowaniu z liksysenatydem.

Nie zaobserwowano farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji pomiędzy liraglutydem i insuliną detemir po podawaniu pojedynczej dawki insuliny detemir 0,5 j./kg mc. w skojarzeniu z liraglutydem 1,8 mg u pacjentów z cukrzycą typu 2 w stanie wyrównania [56, 57, 58].

#### Status refundacyjny

Aktualnie żaden z preparatów nie jest refundowany w Polsce [35].

#### 4.2.5.4. Inhibitory DPP-4

W Polsce dopuszczenie do obrotu spośród inhibitorów DPP-4 posiadają: linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna oraz wildagliptyna.

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Kod ATC: A10BH01 (sitagliptyna) [59], A10BH05 (linagliptyna) [61], A10BH03 (saksagliptyna) [60], A10BH02 (wildagliptyna) [62].

#### Mechanizm działania

Inhibitory DPP-4 hamują aktywność dipeptydylopeptydazy 4 – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP (glukozozależnego peptydu insulinotropowego). GLP-1 i GIP biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy, zwiększając biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek beta

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

trzustkowych w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. GLP-1 i GIP są szybko rozkładane przez enzym DPP-4, co skutkuje zwiększeniem stężenia GLP-1 i GIP oraz utrzymaniem aktywnych stężeń tych związków. Skutkiem jest zwiększenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie wydzielania glukagonu, co pozwala na poprawę homeostazy glukozy.

**Wskazania do stosowania**

Wskazanie rejestracyjne sitagliptyny i wildagliptyny obejmuje dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

w monoterapii:

- u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej 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 receptora PPAR-γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR-γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- pochodną 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 (jedynie dla sitagliptyny);

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.

Wskazanie rejestracyjne saksagliptyny obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w terapii skojarzonej z:

- metforminą, kiedy stosowanie metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- sulfonilomocznikiem, kiedy stosowanie sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;
- 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.

Wskazanie rejestracyjne linagliptyny obejmuje leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów stosowane w: a) monoterapii:

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

- 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;

## b) w terapii skojarzonej:

- z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
- z pochodną sulfonilomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych produktów leczniczych 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 nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii [59, 60, 61, 62].

**Dawkowanie i sposób podania**

Leki podawane są doustnie z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR-γ należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR-γ i jednocześnie stosować sitagliptynę. W przypadku stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

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

Dawka linagliptyny wynosi 5 mg raz na dobę. W przypadku dodania linagliptyny do metforminy, dawkowanie metforminy należy utrzymać, a linagliptynę podawać jednocześnie. Podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem. Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika. Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg [59, 60, 61, 62].

**Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [59].

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Nie należy stosować sitagliptyny, saksagliptyny, linagliptyny i wildagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.
- Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego

zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W badaniach po wprowadzeniu linagliptyny do obrotu, raportowano spontaniczne objawy niepożądane ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić sitagliptynę, wildagliptynę i linagliptynę oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia sitagliptyną, wildagliptyną i linagliptyną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

- W badaniach klinicznych z zastosowaniem sitagliptyny i linagliptyny w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR- $\gamma$ ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sitagliptyny lub linagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonylomocznika. Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Podczas jednoczesnego stosowania sulfonylomocznika i saksagliptyny lub wildagliptyny może być konieczne zmniejszenie dawki sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.
- Sitagliptyna wydalana jest przez nerki. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki sitagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie zaleca się stosowania saksagliptyny w grupie pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność stosując wildagliptynę u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie.
- Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
- Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania. Nie należy stosować wildagliptyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia wildagliptyną w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia wildagliptyną w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe, w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się przerwanie leczenia wildagliptyną. Pacjenci, u których wystąpi żółtaczka lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie wildagliptyny. Po przerwaniu leczenia i uzyskaniu prawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia wildagliptyną. Nie należy stosować wildagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie sitagliptyny i saksagliptyny. Należy zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.



### Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

- Wysypka jest także zdarzeniem niepożądanym obserwowanym po zastosowaniu saksagliptyny. Dlatego jako jeden z elementów rutynowej kontroli pacjentów z cukrzycą zaleca się kontrolę stanu skóry, w szczególności obecności zmian pęcherzowych, owrzodzeń lub wysypki. W ramach rutynowej opieki pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń.
- Doświadczenie w stosowaniu saksagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z saksagliptyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA. W badaniu klinicznym z zastosowaniem wildagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca stopnia I-III wg NYHA wykazano, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zmianą czynności lewej komory lub nasileniem wcześniej występującej zastoinowej niewydolności serca, w porównaniu z placebo. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną jest nadal ograniczone, a wyniki są niejednoznaczne. Nie ma doświadczenia z zastosowaniem wildagliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA i dlatego stosowanie wildagliptyny u tych pacjentów nie jest zalecane.
- Stosowanie leków silnie indukujących enzym CYP 3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące saksagliptyny.
- Saksagliptyna i wildagliptyna nie powinna być stosowana u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
- Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów w wieku 75 lat i starszych saksagliptyną [59, 60, 61, 62].

#### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4 ze współdziałaniem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek metabolizm, także z udziałem CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sitagliptyny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. end-stage renal disease). Z tego względu istnieje możliwość, że silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzeń czynności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych.

Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych-3 (ang. OAT3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Jednoczesne stosowanie metforminy w wielokrotnych dawkach wynoszących 1000 mg dwa razy na dobę z sitagliptyną w dawce 50 mg nie powodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sitagliptyny. Jednoczesne podanie sitagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C<sub>max</sub> sitagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sitagliptyny nie uznano za istotne

klinicznie. Klirens nerkowy sitagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości Cmax o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny, jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

W badaniach klinicznych sitagliptyna i linagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach in vivo. Sitagliptyna może być słabym inhibitorem glikoproteiny p w warunkach in vivo.

Podawanie wielu dawek 850 mg metforminy trzy razy na dobę jednocześnie z 10 mg linagliptyny raz na dobę, nie zmieniało w klinicznie znaczący sposób farmakokinetyki linagliptyny u zdrowych ochotników.

Farmakokinetyka 5 mg linagliptyny w stanie stacjonarnym nie uległa zmianie podczas jednoczesnego podania pojedynczej dawki 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu) – pochodnej sulfonilomocznika.

Metabolizm saksagliptyny zachodzi przede wszystkim z udziałem cytochromu P450 3A4/5 (CYP3A4/5). W przeprowadzonych badaniach in vitro saksagliptyna i jej główny metabolit nie hamowały enzymów CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie pobudzały enzymów CYP1A2, 2B6, 2C9 lub 3A4. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników farmakokinetyka saksagliptyny i jej głównego metabolitu nie była istotnie zmieniona przez metforminę, glibenklamid, pioglitazon, digoksynę, simwastatynę, omeprazol, leki zobojętniające lub famotydynę. Dodatkowo, saksagliptyna nie zmieniała znacząco farmakokinetyki metforminy, glibenklamidu, pioglitazonu, digoksyny, simwastatyny, diltiazemu lub ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i diltiazemu, umiarkowanie hamującego enzym CYP3A4/5, zwiększa Cmax i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 63% i 2,1 raza, a wartości dla aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 44 i 34%. Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4/5, zwiększa Cmax i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 62% i 2,5 raza, a wartości dla aktywnego metabolitu były zmniejszone odpowiednio o 95% i 88%.

Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i ryfampicyny, silnie pobudzającej enzym CYP3A4/5, zmniejsza Cmax i AUC dla saksagliptyny odpowiednio o 53% i 76%. Ryfampicyna nie wpłynęła na ekspozycję aktywnego metabolitu i jego aktywność hamującą DPP4 w osoczu, w okresie pomiędzy dawkami. Jednoczesne stosowanie saksagliptyny i leków indukujących enzym CYP3A4/5 innych niż ryfampicyna (takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital i fenytoina) nie było badane i może powodować zmniejszenie stężenia saksagliptyny i zwiększenie stężenia jej głównego metabolitu. Należy uważnie kontrolować glikemię, jeśli saksagliptyna jest stosowana. Jednoczesne wielokrotne podawanie 5 mg linagliptyny z ryfampicyną, silnym induktorem glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało zmniejszeniem AUC i Cmax linagliptyny w stanie stacjonarnym o odpowiednio 39,6% i 43,8% oraz zmniejszeniem hamowania DPP-4 na poziomie minimalnym o około 30%. Z tego względu pełna skuteczność linagliptyny w skojarzeniu z silnymi induktorami P-gp może być niemożliwa do uzyskania, zwłaszcza jeśli są one podawane długotrwale. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania z innymi silnymi induktorami glikoproteiny P i CYP3A4, jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina. eśnie z silnym induktorem CYP3A4.

Jednoczesne podawanie pojedynczej doustnej dawki 5 mg linagliptyny i wielu doustnych dawek 200 mg rytonawiru, silnego inhibitora glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało odpowiednio około dwukrotnym i trzykrotnym zwiększeniem AUC i Cmax linagliptyny. Stężenie niezwiązanej linagliptyny, wynoszące zazwyczaj <1% w dawce terapeutycznej, zwiększało się czterokrotniepięciokrotnie po jednoczesnym podaniu z rytonawirem. Symulacje stężenia linagliptyny w osoczu w stanie stacjonarnym przy stosowaniu rytonawiru i bez jego



zastosowania wskazały, że zwiększenie ekspozycji nie wiąże się ze zwiększoną kumulacją. Tych zmian farmakokinetyki linagliptyny nie uznano za znaczące klinicznie. Stąd nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania innych inhibitorów glikoproteiny P i (lub) CYP3A4.

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE wildagliptyna może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Podobnie jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipoglikemizujące działanie wildagliptyny może być osłabione pod wpływem niektórych substancji czynnych, w tym tiazydów, kortykosteroidów, leków stosowanych w leczeniu gruczołu tarczowego i sympatykomimetyków [59, 60, 61, 62].

#### Status refundacyjny

Aktualnie żaden z preparatów z grupy inhibitorów DPP-4 nie jest refundowany w Polsce [35].

#### 4.2.5.5. Inhibitory alfa-glukozydazy

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory alfa-glukozydazy. Kod ATC: A10BF01 (akarboza)[63].

#### Mechanizm działania

U wszystkich badanych gatunków, akarboza wykazuje działanie prawie wyłącznie w przewodzie pokarmowym. Działanie akarbozy opiera się na konkurencyjnym hamowaniu enzymów jelitowych ( $\alpha$ -glukozydaz) biorących udział w rozkładaniu disacharydów, oligosacharydów i polisacharydów, opóźniając - w stopniu zależnym od dawki - trawienie tych węglowodanów w jelitach. Prowadzi to do spowolnienia uwalniania i wchłaniania glukozy zawartej w tych węglowodanach. W ten sposób, akarboza przyczynia się do zmniejszenia przyrostu stężenia glukozy we krwi po posiłkach i łagodzi wahania stężenia glukozy. Działanie to odciąża komórki  $\beta$ -brat-trzystki i zapobiega wysypaniu odruchowej poposiłkowej hiperinsulinemii. Z powodu niższego poziomu glukozy po posiłku, przyczynia się do zmniejszenia syntezy triglicerydów oraz ich magazynowania w wątrobie i tkance tłuszczowej. Akarboza poprawia wrażliwość na insulinę u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz u pacjentów w podeszłym wieku chorych na cukrzycę. W trakcie leczenia akarbozą następuje znaczące zmniejszenie stężenia glukozy na czczo oraz zmniejszenie wysokiego stężenia HbA<sub>1c</sub>.

#### Wskazania do stosowania

Wskazanie rejestracyjne akarbozy obejmuje cukrzycę typu 2, zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne [63].

#### Dawkowanie i sposób podania

Akarboza w tabletkach jest stosowana doustnie; należy ją połykać w całości z niewielką ilością płynu bezpośrednio przed posiłkiem lub żuć z pierwszą porcją jedzenia. Dawkowanie należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji jelitowych działań niepożądanych. Leczenie powinno się rozpoczynać od dawki 50 mg raz na dobę, przechodząc do dawki 100 mg trzy razy na dobę, przez 3 miesiące [63].

#### Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Przewlekłe choroby jelit związane z wyraźnymi zaburzeniami trawienia i wchłaniania;
- Stany chorobowe, które mogą ulec pogorszeniu w wyniku zwiększonego gromadzenia się gazów w jelitach;
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <25 ml/min);
- Pacjenci z nieswoistą chorobą zapalną jelit, owrzodzeniem okrężnicy, częściową niedrożnością jelit lub u pacjentów predysponowanych do niedrożności jelit;

### *Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby;
- Ciąża i okres karmienia piersią [63].

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W pojedynczych przypadkach może wystąpić bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W początkowych 6-12 miesiącach leczenia akarbozą należy więc monitorować stężenia tych enzymów. Zmiany te zazwyczaj ustępują po odstawieniu preparatu. Stosowanie akarbozy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane. W trakcie stosowania akarbozy należy bezwzględnie przestrzegać diety cukrzycowej. Nie należy przerywać regularnego przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem, ze względu na ryzyko zwiększenia glikemii. Akarboza działa przeciwhiperглиkemizująco, ale nie powoduje hipoglikemii.

Jeżeli podczas stosowania akarbozy, w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy we krwi, nastąpi zmniejszenie stężenia glukozy we krwi wskazujący na hipoglikemię, wówczas może być konieczne dostosowanie dawek poszczególnych leków. W razie wystąpienia ostrej hipoglikemii należy podać pacjentowi glukozę w celu szybkiego jej unormowania [63].

#### **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Spożywanie sacharozy oraz produktów zawierających sacharozę podczas stosowania akarbozy, powoduje często objawy dyskomfortu ze strony przewodu pokarmowego i dolegliwości brzuszne, a nawet biegunki, będące rezultatem zwiększonej fermentacji węglowodanów w jelicie grubym.

Cholestyramina, środki adsorpcyjne oraz preparaty enzymów trawiennych mogą zmniejszać działanie akarbozy, dlatego nie należy ich stosować jednocześnie.

Jednoczesne podawanie akarbozy i neomycyny może prowadzić do nasilonego obniżenia stężenia glukozy we krwi po posiłku oraz zwiększenia częstości i ciężkości działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Jeśli objawy są ciężkie, może być uzasadnione czasowe zmniejszenie dawki akarbozy.

W pojedynczych przypadkach akarboza może wpływać na dostępność biologiczną digoksyny - może być konieczna zmiana dawkowania digoksyny. Należy rozważyć kontrolowanie stężenia digoksyny w surowicy.

Jeśli akarboza zalecona jest do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu hipoglikemizującym (np. pochodne sulfonilomocznika czy metformina), znaczny spadek stężenia glukozy we krwi do poziomu właściwego dla hipoglikemii może wymagać zmniejszenia dawki jednocześnie podawanych leków. W pojedynczych przypadkach może dojść do ostrej hipoglikemii podczas stosowania terapii skojarzonej (wstrząs hipoglikemiczny). W razie gwałtownego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi (ostra hipoglikemia) należy pamiętać, że w trakcie leczenia akarbozą sacharoza jest wolniej rozkładana do glukozy i fruktozy. Dlatego w celu szybkiego zwiększenia glikemii najwłaściwsze jest podanie glukozy [63].

#### **Status refundacyjny**

Obecnie akarboza znajduje się na wykazie leków refundowanych i finansowane są preparaty: Adeksa 50/100 (Polfarmex S.A.) i Glucobay 50/100 (Bayer Pharma AG) [35].

#### **4.2.5.6. Tiazolidynediony**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, zmniejszające stężenie glukozy we krwi. Kod ATC: A10BG03 (pioglitazon) [64].

#### **Mechanizm działania**

Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksosomów PPAR-  $\gamma$  ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

**Wskazania do stosowania**

Pioglitazon wskazany jest jako lek drugiego lub trzeciego rzutu leczenia cukrzycy typu 2, jak opisano poniżej:

w monoterapii:

- u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej, i u których nie można stosować metforminy, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;

w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- metforminą, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy,
- pochodną sulfonilomocznika, tylko u dorosłych pacjentów z nietolerancją metforminy lub u których metformina jest przeciwwskazana; u pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek sulfonilomocznika.

w trzylekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u dorosłych pacjentów (zwłaszcza u pacjentów z nadwagą) u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej,
- Pioglitazon jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z insuliną w cukrzycy typu 2. U dorosłych pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą insuliny, którzy nie mogą stosować metforminy w związku z przeciwwskazaniami lub nietolerancją.

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesiącach w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA<sub>1c</sub>). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi, leczenie pioglitazonem należy przerwać. Ze względu na potencjalne ryzyko związane z przedłużonym leczeniem w trakcie kolejnych rutynowych wizyt, lekarze przepisujący lek powinni oceniać, czy leczenie pioglitazonem nadal jest korzystne [64].

**Dawkowanie i sposób podania**

Leczenie pioglitazonem można rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę. W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli u pacjenta wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny [64].

**Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- występująca obecnie lub w wywiadzie niewydolnością serca (stopień I-IV wg klasyfikacji NYHA);
- zaburzona czynność wątroby;
- kwasica ketonowa;
- rak pęcherza moczowego występujący aktualnie lub rak pęcherza moczowego w wywiadzie;

- niezbadany krwimocz [64].

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów, u których występuje przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (np. wcześniejszy zawał serca lub objawowa choroba niedokrwienności serca lub pacjenci w podeszłym wieku), lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową, nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała lub obrzęk. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, lub z niewydolnością serca w wywiadzie. Podczas stosowania pioglitazonu w leczeniu skojarzonym z insuliną, u pacjentów należy obserwować występowanie przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca, zwiększenia masy ciała i obrzęków. Ponieważ insulina i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych i niewydolności serca u pacjentów stosujących jednocześnie pioglitazon i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego należy przerwać leczenie pioglitazonem.
- Badanie oceniające wpływ pioglitazonu na układ sercowo-naczyniowy przeprowadzono z udziałem pacjentów w wieku poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2. i z współistniejącą makroangiopatią. Pacjenci otrzymywali pioglitazon lub placebo jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia cukrzycy lub choroby sercowo-naczyniowej maksymalnie przez okres do 3,5 roku. Badanie wykazało zwiększenie obserwowanych przypadków niewydolności serca, jednak nie prowadziło to do zwiększenia śmiertelności podczas tego badania.
- U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć z ostrożnością leczenie skojarzone z insuliną ze względu na podwyższone ryzyko ciężkiej niewydolności serca. Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.
- Dostępne dane epidemiologiczne i kliniczne sugerują niewielki wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego u pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, w szczególności u pacjentów leczonych przez dłuższy czas i otrzymujących największe dawki całkowite. Nie można wykluczyć ewentualnego ryzyka w przypadku terapii krótkotrwałej. Czynniki ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego należy ocenić przed wdrożeniem leczenia pioglitazonem (do czynników ryzyka należy wiek, palenie w przeszłości, narażenie na niektóre czynniki zawodowe lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejsza radioterapia na obszar miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy zbadać każdy przypadek krwimoczu. Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem, jeżeli w trakcie leczenia wystąpi krwimocz lub inne objawy, jak np. dyzuria lub nietrzymanie moczu.
- Po wprowadzeniu leku do sprzedaży rzadko zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby. Dlatego, zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych pioglitazonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia pioglitazonem u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność AlAT > 2,5 raza większa od górnej granicy wartości prawidłowych) lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby. Po rozpoczęciu stosowania pioglitazonu zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych na podstawie oceny klinicznej. Jeżeli podczas leczenia pioglitazonem aktywność AlAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica wartości prawidłowych, należy jak najszybciej



powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy przerwać stosowanie leku, jeżeli aktywność AlAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica wartości prawidłowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję o kontynuacji leczenia pioglitazonem, przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczk, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego

- W badaniach klinicznych z zastosowaniem pioglitazonu stwierdzono uzależnione od dawki zwiększenie masy ciała pacjentów, co może wynikać z kumulacji tłuszczu, a w niektórych przypadkach towarzyszy zatrzymaniu płynów. W niektórych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy kontrolować masę ciała. Kontrola spożywanych posiłków jest elementem leczenia cukrzycy. Pacjentom należy zalecić ścisłe przestrzeganie diety o kontrolowanej wartości kalorycznej.
- Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względny spadek o 4%) i hematokrytu (względny spadek o 4,1%), odpowiadające hemodylucji. W klinicznych badaniach porównawczych pioglitazonu podobne zmiany w obrazie krwi obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (hemoglobina – spadek względny o 3-4%, hematokryt – względny spadek o 3,6-4,1%), oraz w mniejszym stopniu u pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika i insulinę (hemoglobina – względny spadek o 1-2%, hematokryt – względny spadek o 1-3,2%).
- W wyniku zwiększenia wrażliwości na insulinę pacjenci otrzymujący pioglitazon w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch lub trzech leków doustnych, wśród których jest pochodna sulfonilomocznika lub w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem dwóch leków, wśród których jest insulina, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii związanej z dawką tego leku i może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia przebiegu cukrzycowego obrzęku płamki żółtej z pogorszeniem ostrości wzroku, które stwierdzano u osób przyjmujących tiazolidynodiony, w tym również pioglitazon. U wielu spośród tych pacjentów stwierdzano jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie wiadomo, czy istnieje bezpośredni związek pomiędzy przyjmowaniem pioglitazonu i obrzękiem płamki żółtej, jednakże lekarze powinni być świadomi, że u pacjentów zgłaszających zaburzenia ostrości wzroku przyczyną może być obrzęk płamki żółtej i należy wówczas rozważyć konsultację okulistyczną.
- W długotrwałym leczeniu pioglitazonem należy brać pod uwagę ryzyko złamań.
- Ponieważ pioglitazon wspomaga działanie insuliny, stosowanie leku u pacjentek z zespołem policystycznych jajników może spowodować wznowienie owulacji. U tych pacjentek istnieje możliwość zajścia w ciążę. Należy poinformować pacjentki o możliwości zajścia w ciążę. Pacjentki pragnące zajść w ciążę oraz te, które zaszły w ciążę, powinny przerwać stosowanie leku.
- Pioglitazon należy stosować ostrożnie jeżeli jednocześnie przyjmowane są leki hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu (w zakresie zalecanego dawkowania) lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego.
- Nie powinno się podawać pioglitazonu zawierającego laktozę pacjentom, u których występują rzadkie zaburzenia dziedziczne w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru Lappa lub złego wchłaniania glukozy-galaktozy [64].

#### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji



W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenpropiononu i metforminy. Jednoczesne stosowanie pioglitazonu i leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika, przypuszczalnie nie wpływa na farmakokinetykę pochodnych sulfonilomocznika. Badania u ludzi, nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450: 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach in vitro nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, lekami blokującymi kanał wapniowy i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie AUC (pola powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Oznacza to, że w takim przypadku istnieje możliwość nasilenia się objawów niepożądanych pioglitazonu, w zależności od zastosowanej dawki. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie AUC pioglitazonu o 54%. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny, konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi [64].

#### Status refundacyjny

Pioglitazon aktualnie nie jest refundowany w Polsce [35].

#### 4.2.5.7. Inhibitory SGLT-2

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny. Kod ATC: A10BX11 (kanagliflozyna) [65], A10BX09 (dapagliflozyna) [66].

#### Mechanizm działania

Dapagliflozyna i kanagliflozyna są wybiórczymi i odwracalnymi inhibitorami kotransportera 2 glukozy sodowej (SGLT2). Wpływają na poprawę kontroli glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku w sposób niezależny od insuliny poprzez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w filtracji kłębuszkowej, co prowadzi do wydalania nadmiaru glukozy z moczem [65].

#### Wskazania do stosowania

Wskazanie rejestracyjne dapagliflozyny i kanagliflozyny obejmuje leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

- w monoterapii: jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji;
- w leczeniu skojarzonym: w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnią odpowiedniej kontroli glikemii [65, 66].

#### Dawkowanie i sposób podania

Dapagliflozyna stosowana jest doustnie i niezależnie od posiłków. Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak sulfonilomocznik, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Kanagliflozyna podawana jest doustnie, bezpośrednio przed pierwszym posiłkiem. Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U

pacjentów tolerujących dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, którzy mają  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub  $CrCl \geq 60$  ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie [65, 66].

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [65, 66].

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Dapagliflozyny i kanagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy;
- Skuteczność dapagliflozyny i kanagliflozyny zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CrCl < 60$  ml/min lub  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo. Nie zaleca się stosowania dapagliflozyny u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek ( $CrCl < 60$  ml/min lub  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). W tej samej grupie pacjentów stosujących kanagliflozynę, w szczególności w dawce 300 mg, stwierdzano zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie) i więcej przypadków zwiększonego stężenia potasu i kreatyniny w osoczu i azotu mocznikowego we krwi. Dlatego dawka kanagliflozyny musi być ograniczona do 100 mg raz na dobę u pacjentów z  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub  $CrCl < 60$  ml/min i nie należy stosować kanagliflozyny u pacjentów z  $eGFR < 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub  $CrCl < 45$  ml/min. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania dapagliflozyny i kanagliflozyny u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek ( $CrCl < 30$  ml/min lub  $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem:
  - przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku;
  - przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia;
  - w przypadku, gdy czynność nerek zbliża się do umiarkowanej niewydolności, przynajmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli wskaźniki czynności nerek zmniejszą się odpowiednio  $CrCl < 60$  ml/min lub  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny.
- Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.
- W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna i kanagliflozyna zwiększa diurezę związaną z jednoczesnym, nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, co wyraźniej obserwuje się u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy. Dapagliflozyna ani kanagliflozyna nie jest zalecana do stosowania u pacjentów przyjmujących diuretyki pętłowe lub z niedoborem płynów, tj. z powodu ostrego stanu chorobowego (np. choroba układu pokarmowego). Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną czy kanagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą serca, pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów stosujących dapagliflozynę czy kanagliflozynę, w przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się

dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego) i stężenia elektrolitów. U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny czy kanagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie.

- Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.
- U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów. W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale w większości przypadków było ono przemijające i odwracalne. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i częściej są leczeni diuretykami. Działania niepożądane związane z niedoborem płynów u pacjentów stosujących dapagliflozynę występowały częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną w tej grupie wiekowej. U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat leczonych kanagliflozyną częściej stwierdzano działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie), oraz raportowano większe spadki wartości eGFR.
- W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołądki prącia i napletka, co zgodnie wynika z zwiększonego UGE w mechanizmie hamowania kotransportera sodu i glukozy 2 (SGLT2) przez kanagliflozynę. U mężczyzn i kobiet z zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie częściej występowały zakażenia. Zapalenie żołądki prącia i napletka występowały głównie u nieobrzezanych pacjentów. W rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrzezania. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię kanagliflozyną.
- Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną i kanagliflozyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA.
- Nie zaleca się stosowania dapagliflozyny u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem do czasu ustalenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a przypadkami raka pęcherza moczowego. Istniejące dane epidemiologiczne dla pioglitazonu sugerują, że nieznacznie wzrasta ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem.
- Podczas leczenia dapagliflozyną i kanagliflozyną było obserwowane zwiększenie hematokrytu, dlatego u pacjentów, u których stwierdzono zwiększony hematokryt przed leczeniem, niezbędne jest zachowanie ostrożności.
- Stosowanie dapagliflozyny w połączeniu z inhibitorami dipeptylopeptydazy-4 (DPP-4) oraz z analogami peptydów glukagonopodobnych (GLP-1) nie było jeszcze przedmiotem badań.

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

- Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę i kanagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tych leków.
- Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [65, 66].

#### **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

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

Badania interakcji, z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że farmakokinetyka dapagliflozyny nie jest zmieniona przez metforminę, pioglitazon, sitagliptynę, glimepiryd, woglibozę, hydrochlorotiazyd, bumetanidynę, walsartan lub symwastatynę. Farmakokinetyka kanagliflozyny nie zmienia się pod wpływem metforminy, hydrochlorotiazidu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), cyklosporyny i (lub) probenecydu.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny czy kanagliflozyny z ryfampicyną obserwowano 22% zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) dapagliflozyny i 51% redukcję AUC na kanagliflozynę. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Nie przewiduje się, aby stosowanie dapagliflozyny z innymi induktorami (np. karbamazepiną, fenytoiną czy fenobarbitem) miało znaczenie kliniczne. Induktory enzymów mogą zmniejszać ekspozycję kanagliflozyny.

Po jednoczesnym zastosowaniu dapagliflozyny z kwasem mefenamowym (inhibitorem UGT1A9) obserwowano 55% zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej dapagliflozyny, ale bez klinicznie znaczącego wpływu na dobowe wydalanie glukozy z moczem. Nie zaleca się zmiany dawkowania. Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie induktorów enzymów UGT w skojarzeniu z kanagliflozyną, można rozważyć zwiększenie dawki do 300 mg raz na dobę jeśli stosujący aktualnie kanagliflozynę w dawce 100 mg raz na dobę, mają eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl  $\geq 60$  ml/min i wymagają dodatkowej kontroli glikemii. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowej terapii zmniejszającej glikemię u pacjentów z eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl 45 ml/min do  $< 60$  ml/min stosujących kanagliflozynę w dawce 100 mg, którzy otrzymują jednocześnie induktory enzymu UGT i wymagają dodatkowej kontroli glikemii.

Cholestyramina może potencjalnie zmniejszać ekspozycję na kanagliflozynę. Kanagliflozynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po podaniu środków wiążących kwasy żółciowe, by zminimalizować możliwy wpływ z ich wchłanianiem.

Badania interakcji z zastosowaniem schematu jednodawkowego sugerują, że dapagliflozyna nie zmienia farmakokinetyki metforminy, pioglitazonu, sitagliptyny, glimepirydu, hydrochlorotiazidu, bumetanidu, walsartanu, digoksyny (substrat P-gp) lub warfaryny (S-warfaryna, substrat CYP2C9) ani działania przeciwwzakrzepowego warfaryny, co zbadano za pomocą INR. Jednoczesne zastosowanie dapagliflozyny w dawce

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

20 mg i symwastatyny (substrat CYP3A4) powodowało 19% zwiększenie AUC symwastatyny i 31% zwiększenie AUC aktywnej postaci symwastatyny (kwasu). Zwiększenie ekspozycji symwastatyny i aktywnej postaci symwastatyny (kwasu) nie jest rozpatrywane jako znaczące klinicznie.

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 7 dni z pojedynczą dawką 0,5 mg digoksyny, a następnie podawaną w dawce 0,25 mg na dobę przez 6 dni skutkowało 20% zwiększeniem AUC i 36% zwiększeniem C<sub>max</sub> digoksyny, prawdopodobnie wskutek hamowania P-gp. W warunkach in vitro stwierdzono, że kanagliflozyna hamuje P-gp. Należy odpowiednio monitorować pacjentów otrzymujących digoksynę lub inne glikozydy nasercowe (np. digitoksyna).

Gdy dabigatran podawany jest w skojarzeniu z kanagliflozyną, należy obserwować pacjentów (czy nie występują u nich krwawienia lub anemia), gdyż stężenie dabigatranu może zwiększać się w obecności kanagliflozyny.

Skojarzenie kanagliflozyny w dawce 300 mg raz na dobę przez 6 dni z pojedynczą dawką 40 mg symwastatyny (substrat CYP3A4) skutkowało 12% zwiększeniem AUC i 9% zwiększeniem C<sub>max</sub> symwastatyny oraz 18% zwiększeniem AUC i 26% zwiększeniem C<sub>max</sub> kwasu symwastatyny. Zwiększenie ekspozycji na symwastatynę i kwas symwastatyny nie uważa się za klinicznie istotne.

Nie można wykluczyć hamowania BCRP przez kanagliflozynę na poziomie jelitowym i może zwiększyć się ekspozycja na produkty lecznicze transportowane przez BCRP, np. pewne statyny jak rosuwastatyna i niektóre przeciwnowotworowe produkty lecznicze. Badania interakcji w stanie stacjonarnym kanagliflozyny wykazały brak znaczącego klinicznego wpływu na farmakokinetykę metforminy, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), glibenklamidu, paracetamolu, hydrochlorotiazydu lub warfaryny.

Nie badano wpływu palenia tytoniu, diety, produktów pochodzenia roślinnego czy alkoholu na farmakokinetykę dapagliflozyny. Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie wśród dorosłych pacjentów. U pacjentów stosujących kanagliflozynę nie należy wykorzystywać testu 1,5-AG w celu oceny kontroli glikemii [65, 66].

**Status refundacyjny**

Żaden z preparatów zawierających kanagliflozynę ani dapagliflozynę nie jest obecnie refundowany w Polsce [35].



#### 4.2.6. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce. Zgodnie z obowiązującymi standardami i aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu dla ocenianej interwencji (IG) podawanej w terapii złożonej z OAD możliwe są następujące technologie opcjonalne:

- insulina NPH + OAD;
- ID + OAD;
- mieszanki insulinowe (monoterapia lub + OAD),

natomiast dla analizowanej IG podawanej w terapii złożonej z insuliną bolusową ( $\pm$  OAD) technologie opcjonalne obejmują:

- insulina NPH + bolus ( $\pm$  OAD);
- ID + bolus ( $\pm$  OAD);
- mieszanki insulinowe.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 25 kwietnia 2016 r. finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące preparaty:

- z grupy **insulin**:
  - insulina **detemir** (Levemir) u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c  $\geq 8\%$  lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. Dodatkowo refundowana w cukrzycy typu 1 i dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia;
  - insulina **izofanowa (NPH)** (Insulatard Penfill, Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar, Gensulin N, , Humulin N, , Polhumin N);
  - mieszanki insuliny ludzkiej** (Insuman Comb 25, Mixtard 30/40/50 Penfill, Polhumin Mix – 2/3/4/5, Gensulin M30/M40/M50, Humulin M3, Insuman Comb 25 SoloStar);
  - mieszanki analogów** (NovoMix 30/50 Penfill, Humalog Mix 25/50);
  - insulina **szybko działająca** - bolus (spośród **insulin ludzkich**: Actrapid Penfill, Insuman Rapid, Gensulin R, Humulin R, Insuman Rapid SoloStar, Polhumin R, a wśród **analogów**: Apidra i Apidra SoloStar (insulina glulizynowa), Humalog (insulina lispro), NovoRapid Penfill (insulina aspart));
- z grupy **doustnych leków przeciwcukrzycowych**:
  - metformina (Avamina, Eform 500/850, Formetic, Glucophage i Glucophage 500/850/1000/XR, Metfogamma 850/1000, Metformax 500/850/1000/SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Siofor 500/850/1000);
  - pochodna sulfonilomocznika (preparaty zawierające **glipizyd**: Glipizide BP; zawierające **glimepiryd**: Amaryl 1/2/3/4, Avaron, Diaril, Glibetic 1/2/3/4, Glidamid, GlimeHexal 1/2/3/4/6, Glimepiride Accord, Glimepiride Genoptim, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic; zawierające **gliklazyd**: Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Gliclastad, Symazide MR. Aktualnie na liście leków refundowanych nie znajduje się żaden preparat zawierający **glikwidon**).
- z grupy **alfa-glukozydazy** (akarboza: Adeksa 50/100 i Glucobay 50/100). [35].

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

Szczegółowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. [35]) przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych w Polsce [35].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
<b>Insulina glargine</b>									
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	320,76	336,8	357,72	357,72	Cukrzyca typu I*; Cukrzyca typu 2** oraz cukrzyca o znanej przyczynie***, przyczynie***,	30%	107,32
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	172,8	181,44	198,15	178,86		30%	72,95
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	172,8	181,44	198,15	178,86		30%	72,95
<b>Insulina detemir</b>									
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	208,92	219,37	236,08	178,86	Cukrzyca typu I*; Cukrzyca typu 2** oraz cukrzyca o znanej przyczynie***	30%	110,88
<b>Insulina izofanowa (NPH)</b>									
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	53,92	56,62	66,78	65,11	Cukrzyca	ryczałt	4,87
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,87	84,91	97,66	97,66	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	86,92	99,67	97,66	Cukrzyca	ryczałt	6,01
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,88	90,17	102,92	97,66	Cukrzyca	ryczałt	9,26
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,68	89,96	102,71	97,66	Cukrzyca	ryczałt	9,05
<b>Mieszanki insulinowe</b>									
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,68	89,96	102,71	97,66	Cukrzyca	ryczałt	9,05
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	89,68	94,16	106,92	97,66	Cukrzyca	ryczałt	13,26
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	90,94	95,49	108,24	97,66	Cukrzyca	ryczałt	14,58
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	90,94	95,49	108,24	97,66	Cukrzyca	ryczałt	14,58
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4

## Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	53,92	56,62	66,78	65,11	Cukrzyca	ryczałt	4,87
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,87	84,91	97,66	97,66	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,87	84,91	97,66	97,66	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,87	84,91	97,66	97,66	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	82,78	86,92	99,67	97,66	Cukrzyca	ryczałt	6,01
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawieszina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum lisprum zinci protaminati injection + Insulinum lisprum, iniection neutralis	Humalog Mix25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	121,12	133,87	97,66	Cukrzyca	ryczałt	40,21



Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	121,12	133,87	97,66	Cukrzyca	ryczałt	40,21
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	123,66	136,41	97,66	Cukrzyca	ryczałt	42,75
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	123,66	136,41	97,66	Cukrzyca	ryczałt	42,75
<b>Insulina posifkowa (bolus) – krótko działające insuliny</b>									
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	84,55	88,78	101,53	97,66	Cukrzyca	ryczałt	7,87
Insulini injectio neutralis	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,68	89,96	102,71	97,66	Cukrzyca	ryczałt	9,05
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	123,66	136,41	97,66	Cukrzyca	ryczałt	42,75
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	72,1	75,71	85,87	65,11	Cukrzyca	ryczałt	23,96
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	108,15	113,56	126,31	97,66	Cukrzyca	ryczałt	32,65
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	108,15	113,56	126,31	97,66	Cukrzyca	ryczałt	32,65
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	53,92	56,62	66,78	65,11	Cukrzyca	ryczałt	4,87

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detailed na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,87	84,91	97,66	97,66	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	82,78	86,92	99,67	97,66	Cukrzyca	ryczałt	6,01
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacz, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum humanum	Polhumlin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	84,48	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	121,12	133,87	97,66	Cukrzyca	ryczałt	40,21
<b>Metformina</b>									
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	3	4,18	3,76	Cukrzyca	ryczałt	3,62
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,62	5,9	8,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,86
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,47	4,69	6,69	6,39	Cukrzyca	ryczałt	3,5
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,55	10,03	13,53	12,78	Cukrzyca	ryczałt	3,95

## Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,5	5,78	8,05	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,74
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	ryczałt	3,82
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,62	5,9	8,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,86
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	8,84	12	11,27	Cukrzyca	ryczałt	3,93
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,99	8,39	11,89	11,89	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,99	12,59	17,1	17,1	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu	3,24	3,4	4,58	3,76	Cukrzyca	ryczałt	4,02

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abosaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki	6,48	6,8	9,07	7,51	Cukrzyca	ryczałt	4,76
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki	8,58	9,01	12,16	11,27	Cukrzyca	ryczałt	4,09
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki	5,67	5,95	8,22	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,91
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki	11,88	12,47	16,33	15,03	Cukrzyca	ryczałt	4,5
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki	17,15	18,01	23,05	22,54	Cukrzyca	ryczałt	5,31
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki	4,75	4,99	6,99	6,39	Cukrzyca	ryczałt	3,8
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki	9,5	9,98	13,48	12,78	Cukrzyca	ryczałt	3,9

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abosaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
		przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki							
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg		14,58	15,31	19,82	19,16	Cukrzyca	ryczałt	4,74
Metforminum	Glucophage, tabl. powl., 850 mg		9,64	10,12	13,62	12,78	Cukrzyca	ryczałt	4,04
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg		5,71	6	8,27	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg		3,99	4,19	5,37	3,76	Cukrzyca	ryczałt	4,81
Metforminum	Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg		5,72	6,01	8	6,39	Cukrzyca	ryczałt	4,81
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg		11,77	12,36	14,13	5,64	Cukrzyca	ryczałt	11,69
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg		25,59	26,87	30,02	11,27	Cukrzyca	ryczałt	21,95



## Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
		przeciwcukrzycowym - metformina							
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,87	8,26	9,44	3,76	Cukrzyca	ryczałt	8,88
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	17,05	17,9	20,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	15,86
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	34,11	35,82	39,68	15,03	Cukrzyca	ryczałt	27,85
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,4	5,67	7,94	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,63
Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4	4,2	6,2	6,2	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	6,01	8,27	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu	11,39	11,96	15,82	15,03	Cukrzyca	ryczałt	3,99

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abosaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	przeciwcukrzycowym - metformina 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,96	17,81	22,85	22,54	Cukrzyca	ryczałt	5,11
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,4	3,57	4,75	3,76	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi	30%	2,12
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,4	3,57	4,75	3,76	Cukrzyca	ryczałt	4,19
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	6	8,27	7,51	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi	30%	3,01

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	6	8,27	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,96
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,29	5,55	7,55	6,39	Cukrzyca	ryczałt	4,36
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,71	10,2	13,7	12,78	Cukrzyca	ryczałt	4,12
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,88	8,27	9,45	3,76	Cukrzyca	ryczałt	8,89
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	15,66	16,44	18,71	7,51	Cukrzyca	ryczałt	14,4
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	23,49	24,66	27,81	11,27	Cukrzyca	ryczałt	19,74
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,05	2,15	3,33	3,33	Cukrzyca	ryczałt	3,2

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadzeni obiorcy
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,02	3,17	5,18	5,18	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,05	4,25	6,53	6,53	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	2,95	4,13	3,76	Cukrzyca	ryczałt	3,57
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	4,99	6,99	6,39	Cukrzyca	ryczałt	3,8
Metforminum	Metifor, tabl., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	2,95	4,13	3,76	Cukrzyca	ryczałt	3,57
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,62	5,9	8,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,86
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	ryczałt	3,82

## Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadzeni obiorcy
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	16,85	17,69	22,73	22,54	Cukrzyca	ryczałt	4,99
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	22,46	23,58	29,62	29,62	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	8,84	12	11,27	Cukrzyca	ryczałt	3,93
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,24	3,4	4,58	3,76	Cukrzyca	ryczałt	4,02
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,62	5,9	8,17	7,51	Cukrzyca	ryczałt	3,86
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,23	11,79	15,65	15,03	Cukrzyca	ryczałt	3,82
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,32	15,04	19,55	19,16	Cukrzyca	ryczałt	4,47



**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,77	5,01	7,01	6,39	Cukrzyca	ryczałt	3,82
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,45	9,92	13,43	12,78	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	19,09	20,04	25,55	25,55	Cukrzyca	ryczałt	5,44
<b>Pochodne sulfonilomocznika</b>									
Gliclazidum	Diabrezone, tabl., 80 mg	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	9,18	9,64	11,3	5,49	Cukrzyca	ryczałt	9,01
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	14,31	15,03	17,4	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,37
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,55	22,63	25	8,23	Cukrzyca	ryczałt	19,97
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	21,55	22,63	25	8,23	Cukrzyca	ryczałt	19,97
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	13,82	14,51	16,89	8,23	Cukrzyca	ryczałt	11,86

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	pochodne sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	14,42	15,14	17,51	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,48
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	21,6	22,68	25,99	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,44
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	14,42	15,14	17,51	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,48
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	28,84	30,28	34,27	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,21
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	25,91	27,21	31,2	16,46	Cukrzyca	ryczałt	21,14
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	12,96	13,61	15,98	8,23	Cukrzyca	ryczałt	10,95
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	19,44	20,41	23,72	12,35	Cukrzyca	ryczałt	16,17
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	14,26	14,97	17,34	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,31
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	4,61	4,84	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17

## Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abosaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	7,78	8,17	10,53	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,5
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	12,96	13,61	16,92	12,35	Cukrzyca	ryczałt	9,37
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	11,88	12,47	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	3,19	3,35	4,6	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,68
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	6,75	7,09	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	9,99	10,49	13,8	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,25
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	13,93	14,63	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	4,1	4,31	5,56	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,64
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	6,7	7,04	9,41	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,38

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abosaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadzeni obiorcy
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	pochodne sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	9,61	10,09	13,4	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	11,83	12,42	16,41	16,41	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Gilbetic 1 mg, tabl., 1 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	3,89	4,08	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41
Glimepiridum	Gilbetic 2 mg, tabl., 2 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	7,86	8,25	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
Glimepiridum	Gilbetic 3 mg, tabl., 3 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	11,56	12,14	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,9
Glimepiridum	Gilbetic 4 mg, tabl., 4 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	13,82	14,51	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 2 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	6,64	6,97	9,34	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,31
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 4 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	13,35	14,02	18,01	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,95
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	sulfonilomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	3,24	3,4	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	6,48	6,8	9,17	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,14
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	9,72	10,21	13,52	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	12,96	13,61	17,6	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	20,52	21,55	26,79	24,69	Cukrzyca	ryczałt	11,7
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	2,48	2,6	3,85	3,85	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	4,97	5,22	7,59	7,59	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	7,18	7,54	10,85	10,85	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	8,64	9,07	13,06	13,06	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	2,72	2,86	4,11	4,11	Cukrzyca	ryczałt	3,2



**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	5,44	5,71	8,08	8,08	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	8,1	8,51	11,82	11,82	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	10,8	11,34	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glipid, tabl., 1 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	3,24	3,4	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73
Glimepiridum	Glipid, tabl., 2 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	5,62	5,9	8,27	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,24
Glimepiridum	Glipid, tabl., 3 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	7,56	7,94	11,25	11,25	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glipid, tabl., 4 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	12,42	13,04	17,03	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,97
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	3,12	3,28	4,53	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,61
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	po pochodne sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	5,69	5,97	8,34	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,31

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadzeni obiorcy
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	8,61	9,04	12,35	12,35	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	11,56	12,14	16,13	16,13	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 2 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	6,91	7,26	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,6
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 3 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	10,37	10,89	14,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 4 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	13,82	14,51	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	3,02	3,17	4,43	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,51
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	5,7	5,99	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	7,68	8,06	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	pochodne							
		sulfonylomocznika 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne	17,82	18,71	23,95	23,95	Cukrzyca	ryczałt	9,6

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detailed na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obrotory
		pochodne sulfonilomocznika							
		16.0, Doustne leki							
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	przeciwcukrzycowe - pochodne	10,8	11,34	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,4
		sulfonilomocznika							
		16.0, Doustne leki							
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	przeciwcukrzycowe - pochodne	5,35	5,62	6,87	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,95
		sulfonilomocznika							
<b>Inhibitory alfa-glukozydazy</b>									
		17.0, Doustne leki							
		przeciwcukrzycowe - inhibitory	5,19	5,45	7,55	7,15	Cukrzyca	30%	2,55
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	alfaglukozydazy - akarboza							
		17.0, Doustne leki							
		przeciwcukrzycowe - inhibitory	10,15	10,66	14,29	14,29	Cukrzyca	30%	4,29
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	alfaglukozydazy - akarboza							
		17.0, Doustne leki							
		przeciwcukrzycowe - inhibitory	13,28	13,94	17,57	14,29	Cukrzyca	30%	7,57
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	alfaglukozydazy - akarboza							
		17.0, Doustne leki							
		przeciwcukrzycowe - inhibitory	10,26	10,77	12,87	7,15	Cukrzyca	30%	7,87
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	alfaglukozydazy - akarboza							
		17.0, Doustne leki							
		przeciwcukrzycowe - inhibitory	32,94	34,59	39,29	21,44	Cukrzyca	30%	24,28
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	przeciwcukrzycowe - inhibitory							

**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędo wa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalicz na [PLN]	Wysokość limitu finansowa nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłat- ności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
-------------------	---------------------------------------	----------------	----------------------------	---------------------------	------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	----------------------	-------------------------------------

alfaglukozydazy -  
 akarboza

\* a) u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; b) u dzieci w wieku od 2 do 6 lat;

\*\*a) u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$ ; b) u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej i lub nocej hipoglikemii;

\*\*\* zgodnie z definicją wg. WHO;

^ u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Obecnie obowiązujące wytyczne *World Health Organisation* (WHO) [70], *American Diabetes Organisation* (ADA) [7] oraz *American College of Endocrinologist* (ACE) [15] rekomendują pomiar poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) jako ocenę kontroli glikemicznej. Poziom glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz poziom glukozy we krwi po posiłku (PPG, *postprandial glucose*) stanowią dodatkowo rozpatrywane punkty końcowe służące do oceny skuteczności ocenianej terapii. Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z wytycznymi ADA efekt terapeutyczny leczenia cukrzycy przedstawiony w badaniach klinicznych powinien wykazać korzyści terapii w oparciu o poprawę kontroli glikemicznej krwi. A zatem priorytetową kwestią jest znalezienie bezpośredniego związku pomiędzy redukcją poziomu HbA1c, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi takimi jak np.: śmiertelność czy powikłania sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular disease*).

Poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii na czczo oraz poziom glukozy we krwi po posiłku należą do zastępczych punktów końcowych, tzw. surogatów, których wykorzystanie w ocenie metabolicznej kontroli cukrzycy zostało bardzo dobrze poznane oraz udokumentowane. Nie oznacza to jednak, iż automatycznie każda zastosowana interwencja skutkująca poprawą glikemii mierzona powyższymi parametrami redukuje ryzyko rozwinięcia się późnych mikro- i makronaczyniowych powikłań lub śmiertelności pacjentów. Większość wiarygodnych publikacji opisujących efekty długoterminowych badań oparta jest właśnie na pomiarach surogatów, podczas gdy kliniczne punkty końcowe są nieznane lub niesprawdzone [67].

W oparciu o materiały zamieszczone na stronach agencji EMA [68] leczenie cukrzycy typu 2 powinno mieć na celu nie tylko obniżenie poziomu glukozy we krwi do poziomu normalnego, ale także leczenie nieprawidłowości metabolicznych. W przypadku kontroli glikemicznej to właśnie pomiar hemoglobiny glikowanej jest szeroko akceptowanym parametrem, gdyż odzwierciedla całkowitą oraz długofalową kontrolę cukrzycy. Jako użyteczne, w ocenie skuteczności ocenianej terapii lekowej, punkty końcowe uwzględniono także poziom FPG i PPG lub inne klinicznie istotne punktów końcowych. W przeciwieństwie do powikłań makronaczyniowych, związek pomiędzy osiągnięciem kontroli glikemicznej, a powikłaniami mikronaczyniowymi (nefropatia cukrzycowa, neuropatia, retinopatia) jest relatywnie dobrze udokumentowany [69]. Ocena poziomu FPG jest adekwatna, w szczególności w badaniach o krótkim okresie obserwacji (do 8 tygodni), gdzie posługiwanie się poziomem HbA1c może okazać się nieadekwatne [68].

Zgodnie z zaleceniami WHO poziom HbA1c może służyć do diagnostyki cukrzycy, przy czym za wartość diagnostyczną uznaje się 6,5% hemoglobiny glikowanej we krwi. Poziom HbA1c poniżej podanej wartości nie wyklucza zastosowania dalszych testów diagnostycznych, nie ma wystarczających dowodów naukowych do sformułowania formalnych zaleceń w przypadku poziomu HbA1c < 6,5% (siła rekomendacji: warunkowa, jakość dowodów: umiarkowana). W poprawnej diagnostyce cukrzycy na podstawie poziomu HbA1c niezwykle istotne



jest rygorystyczne przestrzeganie kontroli jakości oraz zastosowanie międzynarodowych kryteriów. Główną zaletą diagnozowania oraz monitorowania cukrzycy na podstawie wyznaczenia poziomu HbA1c jest brak wpływu dziennej zmienności stężenia glukozy na otrzymywany wynik [70].

Przegląd literatury oraz dostępnych materiałów potwierdza, iż podwyższone stężenie glukozy (glikemia) jest przyczyną powikłań głównie związanych z uszkodzeniami naczyń krwionośnych występujących u chorych z cukrzycą typu 2 oraz odpowiada za 3-4 krotne większe ryzyko zgonu wśród chorych pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi [71]. Wyniki meta-analizy opisanej przez Selvin 2004 pokazują, iż 1%-owy wzrost poziomu HbA1c jest powiązany z 18%-owym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz 12-14%-owym wzrostem ryzyka wystąpienia zgonu [72].

Bazując na rezultatach odnalezionych badań klinicznych można określić związek biochemicznych punktów końcowych z powikłaniami ujawniającymi się po długim czasie. Przeprowadzone randomizowane próby kliniczne ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) oraz VADT (the Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes) testowały hipotezę dotyczącą związku pomiędzy kontrolą glikemiczną a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych. Autorzy publikacji zdefiniowali intensywną terapię jako dążenie do uzyskania wartości HbA1c na poziomie 6,5% lub 7%. W sytuacji, gdy pacjenci byli poddani konwencjonalnej terapii, obniżenie glikemii do odpowiedniego, wcześniej ustalonego poziomu nie było wymagane, gdyż celem nadrzędnym było jej systematyczne leczenie [73]. Według wyników eksperymentu ACCORD, pacjentom z grupy intensywnie leczonej zredukowano poziom HbA1c z 8,1% do 6,4%, natomiast chorym z grupy leczonej konwencjonalnie poziom hemoglobiny glikowanej został zredukowany do poziomu 7,5%. Ze względu na zwiększoną (o 22%) śmiertelność chorych w grupie z niższym poziomem HbA1c badanie zakończono po upływie 3,5 roku. W wyniku badania ADVANCE uzyskano zbliżone rezultaty: u intensywnie leczonych pacjentów poziom HbA1c spadł z 7,5% do 6,5%, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych konwencjonalnie odnotowano 0,2%-owy spadek poziomu HbA1c (z 7,5% na 7,3%). Dodatkowo w toku przeprowadzonej analizy otrzymano wyniki świadczące o znamiennej statystycznie redukcji nefropatii (ale nie mikronaczyniowych) w grupie z niższym poziomem HbA1c oraz o braku różnic znamienych statystycznie w ocenie śmiertelności pomiędzy analizowanymi grupami. W próbie klinicznej VADT badaną populację stanowili weterani wojskowi z niekontrolowaną cukrzycą typu 2. Analizowane wyniki przedstawiają redukcję poziomu HbA1c o 2,5% (z 9,4% do 6,9%) w grupie pacjentów leczonych intensywnie oraz o 1% (z 9,4% do 8,4%) w grupie pacjentów leczonych konwencjonalnie. W opisie powyższego badania podkreślone również zostało, iż otrzymane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności spowodowanej tymi powikłaniami w porównywanych grupach terapeutycznych [73]. W omówionych badaniach (ACCORD, ADVANCE, VADT) nie wykazano związku pomiędzy leczeniem intensywnym a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Należy jednak zauważyć, iż były to badania krótkoterminowe trwające od 3,5 do 5,6 lat. Czas jaki jest potrzebny do rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych, a w efekcie i chorób sercowo-naczyniowych jest znacznie dłuższy. Sami autorzy powyższych publikacji wskazują, że przedłużenie czasu trwania badań być może skutkowało uzyskaniem wyników istotnych statystycznie [73].

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych autorzy niniejszego raportu znaleźli artykuły dotyczące związków markerów biochemicznych z powikłaniami ujawniającymi się po długim czasie (badania trwające 20 lat). Publikacje te opisują badania United Kingdom prospective diabetes study UKPDS prowadzone z udziałem nowozdiagnozowanych przypadków cukrzycy typu 2 w latach 1977 - 1997 na terenie Wielkiej Brytanii. W czasie trwania eksperymentu jak również w rok po jego zakończeniu nie uzyskano istotności statystycznej pomiędzy częstością występowania zawałów serca u pacjentów leczonych metodą konwencjonalną a u pacjentów poddanych terapii intensywnej. Uwagę zwraca fakt, iż 10 lat po zakończeniu próby klinicznej UKPDS odnotowano niższy odsetek zawałów serca ( $p=0,01$ ) oraz śmierci z jakiegokolwiek przyczyny ( $p=0,005$ ) wśród pacjentów leczonych metodą intensywną. Można zatem sądzić, iż negatywny wpływ hiperglikemii na powikłania sercowo-

naczyniowe może być przesunięty w czasie nawet o dziesiątki lat. Zestawienie najważniejszych rezultatów z niektórych badań UKPDS zostało przedstawione poniżej.

**Tabela 15.**  
**Zestawienie rezultatów niektórych badań UKPDS**

Badanie	N	Cel badania	Wybrane rezultaty
UKPDS 33 [74]	3867	określenie wpływu intensywnej kontroli poziomu glukozy we krwi (w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym) na obniżenie ryzyka wystąpienia powikłań naczyniowych (CVD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie pacjentów leczonych intensywnie, ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych istotnie zmniejszyło się o 25% (<math>p = 0,0099</math>);</li> <li>u pacjentów leczonych intensywnie ryzyko wystąpienia zawału serca (w tym zakończonego zgonem lub nie) i nagłego zgonu zmniejszyło się o 16% (<math>p = 0,052</math>, brak znamienności statystycznej);</li> </ul>
UKPDS 35 [75]	4585	określenie związku pomiędzy ekspozycją na glikemię w czasie oraz ryzykiem wystąpienia powikłań mikro- i makronaczyniowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie powikłań cukrzycowych jest znacząco powiązane z wcześniej występującą hiperglikemią;</li> <li>redukcja ryzyka wystąpienia powyższych powikłań jest związana z redukcją poziomu HbA<sub>1c</sub> przy czym najmniejsze ryzyko występuje przy poziomie HbA<sub>1c</sub> &lt; 6%;</li> <li>zredukowanie średniego poziomu HbA<sub>1c</sub> o każdy 1% jest związane z redukcją wystąpienia ryzyka: każdego punktu końcowego związanego z cukrzycą o 21% (<math>p &lt; 0,0001</math>), powikłań mikronaczyniowych o 37% (<math>p &lt; 0,0001</math>), śmierci związanej z cukrzycą o 21% (<math>p &lt; 0,0001</math>), zawału mięśnia sercowego o 14% (<math>p &lt; 0,0001</math>), udaru mózgu o 12% (<math>p = 0,035</math>);</li> <li>z wysokim FPG (&gt; 180 mg/dl) znamienne częściej występują powikłania cukrzycowe: nadciśnienie tętnicze (<math>p &lt; 0,0001</math>) oraz retinopatie o różnym stopniu zaawansowania (<math>p &lt; 0,0001</math>) w porównaniu z grupami o średnim i niskim poziomie FPG (odpowiednio 140-180 mg/dl i &lt; 140 mg/dl);</li> <li>osoby z niskim poziomem FPG (&lt; 140 mg/dl) miały istotnie lepiej zachowaną funkcję komórek beta w porównaniu z pozostałymi grupami (<math>p &lt; 0,00001</math>) oraz rzadziej stwierdzano u nich progresję retinopatii cukrzycowej (<math>p &lt; 0,0001</math>);</li> <li>u chorych z najniższymi wartościami FPG ryzyko wystąpienia wszystkich powikłań cukrzycy: zgonów związanych z cukrzycą, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, zawałów serca, chorób naczyń obwodowych oraz powikłań o charakterze mikroangiopatii było istotnie niższe w porównaniu z chorymi ze średnimi i wysokimi wyjściowymi wartościami FPG;</li> <li>niższe wartości FPG świadczą o wykryciu choroby we wcześniejszym jej stadium.</li> </ul>
UKPDS 61 [76]	5088	oceniana czy niższy poziom FPG w okresie rozpoznania cukrzycy typu 2 skutkuje lepszymi wynikami leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych jest niezależnie iaddytywnie związane z hiperglikemią (mierzoną poziomem hemoglobiny glikowanej) oraz podwyższonym ciśnieniem skurczowym (5BP, <i>systolic blood pressure</i>);</li> <li>pacjenci narażeni na obecność tylko jednego z ocenianych czynników (hiperglikemia lub nadciśnienie) wykazywali istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych w porównaniu do pacjentów, którzy narażeni byli na obecność obu czynników jednocześnie;</li> <li>pacjenci z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% i 5BP ≥ 150 mmHg w porównaniu z pacjentami z poziomem HbA<sub>1c</sub> &lt; 6% i 5BP &lt; 130 mmHg wykazują 16,3-krotnie większe ryzyko</li> </ul>
UKPDS 75 [77]	4320	określenie, czy hiperglikemia oraz podwyższone ciśnienie wpływają addytywnie na ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych jest niezależnie iaddytywnie związane z hiperglikemią (mierzoną poziomem hemoglobiny glikowanej) oraz podwyższonym ciśnieniem skurczowym (5BP, <i>systolic blood pressure</i>);</li> <li>pacjenci narażeni na obecność tylko jednego z ocenianych czynników (hiperglikemia lub nadciśnienie) wykazywali istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycowych w porównaniu do pacjentów, którzy narażeni byli na obecność obu czynników jednocześnie;</li> <li>pacjenci z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% i 5BP ≥ 150 mmHg w porównaniu z pacjentami z poziomem HbA<sub>1c</sub> &lt; 6% i 5BP &lt; 130 mmHg wykazują 16,3-krotnie większe ryzyko</li> </ul>

Badanie	N	Cel badania	Wybrane rezultaty
			wystąpienia powikłań mikronaczyniowych, 4,1-krotnie większe ryzyko wystąpienia zawału serca, 6,7-krotnie większe ryzyko wystąpienia śmierci związanej z cukrzycą; • obniżenie poziomu HbA <sub>1c</sub> o 1% powoduje obniżenie ryzyka: wystąpienia powikłań cukrzycowych o 21% (95% CI: 17; 24); zgonu z powodu cukrzycy o 22% (95% CI: 16; 28) oraz wystąpienia zgonów z wszystkich innych powodów o 14% (95% CI: 11; 19).

W badaniu klinicznym EPIC-Norfolk również wykazano korelację między podwyższonym poziomem hemoglobiny glikowanej a śmiertelnością związaną z powikłaniami sercowo-naczyniowymi u osób chorych na cukrzycę typu 2 oraz u osób zdrowych. W niniejszej próbie klinicznej wzięło udział 4662 mężczyzn w wieku 45–79 lat. Wykazano, że u osób chorych na cukrzycę śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz pozostałych powodów była wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi. Ryzyko było odpowiednio większe o 3,3; 4,2 oraz 2,2 razy ( $p < 0,001$ ), niezależnie od wieku i innych czynników ryzyka. Dodatkowo zwiększone ryzyko wystąpienia powyższych punktów końcowych związane jest z podwyższonym poziomem HbA<sub>1c</sub>. Najniższe ryzyko śmierci z różnych powodów występowało u osób z poziomem HbA<sub>1c</sub> poniżej 5%. Wzrost poziomu HbA<sub>1c</sub> o 1% związany był z 29% wzrostem ryzyka śmierci niezależnie od wieku, poziomu cholesterolu, ciśnienia krwi, wskaźnika masy ciała i nawyku palenia papierosów [78].

Zaprezentowane zalecenia WHO, EMA oraz PTB jak również przytoczone dowody naukowe pozwalają na sformułowane stwierdzenia, iż ocena wybranych do analizy punktów końcowych w postaci poziomu HbA<sub>1c</sub> oraz FPG w pełni umożliwi wnioskowanie w procesie decyzyjnym o skuteczności klinicznej ocenianego leku.

W oparciu o wytyczne dotyczące oceny efektywności klinicznej produktów leczniczych stosowanych w terapii doustnej cukrzycy typu 2 i dostępne dane literaturowe w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa insuliny glargine oceniano następujące punkty końcowe :

- zgony;
- sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV);
- jakość życia;
- kontrola glikemiczna mierzona HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana);
- kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo);
- końcowa dobowy dawka insuliny;
- satysfakcja z leczenia;
- epizody hipoglikemii;
- zmiany masy ciała;
- rezygnacje z leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- klinicznie istotne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

## 6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], włączono badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały badania opublikowane, natomiast za wystarczające źródła nie uznawano abstraktów, posterów konferencyjnych (ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień), ani nierecenzowanych wyników na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Należy zaznaczyć, iż wyniki dostępne na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) zawierają dane nierecenzowane oraz mogące zawierać błędy, dlatego też w opinii autorów analizy nie mogą same w sobie (tzn. bez dodatkowych danych w postaci raportu CSR czy pełno tekstowej publikacji) stanowić podstawy analizy.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Włączeniu do dodatkowej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Abasaglar®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy, badania bez grupy kontrolnej);
- badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa (uznane w opinii autorów raportu za istotne).

## 7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Abasaglar®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
<b>Populacja (P)</b>	Pacjenci dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat i starszych z cukrzycą typu 2
<b>Interwencja (I)</b>	Produkt leczniczy Abasaglar® występujący w postaci roztworu do wstrzykiwań we wkładzie lub fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (100 jednostek insuliny glargine/ml, co odpowiada 3,64 mg) stosowany w iniekcjach podskórnych raz na dobę.
<b>Komparatory (C)</b>	<p>Dla ocenianej interwencji (IG) podawanej w terapii złożonej z OAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina NPH (izofanowa) + OAD;</li> <li>• ID (insulina detemir) + OAD;</li> <li>• mieszanki insulinowe (monoterapia lub + OAD).</li> </ul> <p>Dla IG podawanej w terapii złożonej z insuliną bolusową (±OAD):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina NPG + bolus (±OAD);</li> <li>• ID + bolus (±OAD);</li> <li>• mieszanki insulinowe</li> </ul>
<b>Wyniki (O)</b>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia;</li> <li>• kontrola glikemiczna mierzona HbA1c (hemoglobina glikowana);</li> <li>• kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo);</li> <li>• końcowa dobową dawką insuliny;</li> <li>• satysfakcja z leczenia;</li> <li>• zmiany masy ciała;</li> <li>• epizody hipoglikemii;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV);</li> <li>• rezygnacje z leczenia;</li> <li>• poważne działania niepożądane;</li> <li>• klinicznie istotne działania niepożądane;</li> <li>• inne działania niepożądane.</li> </ul>
<b>Typ badań (S)</b>	Randomizowane próby kliniczne (RCT)



## 8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka produktu leczniczego ABASAGLAR (100 jednostek/ml, insulina glargine, roztwów do wstrzykiwań we wkładzie) [data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 14.07.2015 r.] [[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002835/WC500175381.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf)] - data ostatniego dostępu: 21.04.2016,
5. Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015 s. 1421-1462.
6. PTD. Diabetologia kliniczna. Dawna Diabetologia Praktyczna 2016; 5 supp.A. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.
7. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2016; 39, sup. 1.
8. WHO, Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus, 2006.
9. Sieradzki J, Cukrzyca, tom I, wyd. I, Via Medica, Gdańsk 2007.
10. Korzeniowska K, Jabłeczka A, Cukrzyca (część I), Farmacja Współczesna, 2008; 1: 231-235.
11. Zasady postępowania w cukrzycy, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2011, Wydawnictwo „AKTIS”, Łódź 2011.
12. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), [www.ngsp.org](http://www.ngsp.org).
13. Herold G. i wsp. Medycyna wewnętrzna, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence, Type 2 diabetes in adults- management. NG28 2015. [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#blood-glucose-management-2>] [data ostatniego dostępu: 06. 05.2016].
15. AACE/ACE Consensus Statement. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 Executive Summary. Endocrine Practice 2016; 22 (1).
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. ADA/EASD. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140-149.
17. Górska-Ciebiada M, Ciebiada M, Barylski M, Loba J, Leki działające na układ inkrzynowy w terapii cukrzycy typu 2, Geriatria 2010; 4: 274-278.
18. Filipek B, Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy, Farm Pol, 2009, 65(6): 425-438.
19. D'Alessio D. (red.). DPP-4 inhibitors: strategies for PPG control. Clinical use of incretin-based therapies to treat type 2 diabetes. 2010; 2: 1–2.
20. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer S.C., Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK. Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Children and Adolescents. Clinical Practice Guideline American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2013; 131:364-382.
21. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. International Diabetes Federation 2011.
22. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Canadian Journal of Diabetes 2016.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence, Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NG18 2015.

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. SIGN 2010. Updates 2013.
25. International Diabetes Federation, Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012
26. <http://www.aotm.gov.pl>
27. <http://www.nice.org.uk>
28. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
29. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
30. <http://www.health.gov.au/>
31. <http://www.cadth.ca>
32. <http://www.has-sante.fr>
33. <http://www.awmsg.org/>
34. Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml oraz Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. AOTM 2014.
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. Z 2016 r. poz. 48).
36. NHS. Insulin Abasaglar (insulin glargine) 100 units per ml, recommendation East Kent Prescribing Group 2016, [data ostatniego dostępu: 06.05.2016].
37. HAS Commission de la Transparence 23 septembre 2015. Abasaglar 100 unites/ml, solution injectable. [[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14408\\_ABASAGLAR\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT14408.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14408_ABASAGLAR_PIS_INS_Avis2_CT14408.pdf)] [data ostatniego dostępu: 06.05.2016].
38. AWMSG 2015. Insulin glargine (Abasaglar). Reference No. 2307 [<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2307>] [data ostatniego dostępu: 06.05.2016].
39. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation 2016. Insulin glargine (Basaglar – Eli Lilly Canada) [[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0451\\_complete\\_Basaglar-Apr\\_19-16-e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0451_complete_Basaglar-Apr_19-16-e.pdf)] [data ostatniego dostępu: 06.05.2016].
40. PBAC. Public Summary Document. Insulin glargine 3ml cartridges, 100 UI/ml; Basaglar®; Eli Lilly. March 2015. [<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/basaglar-insulin-glargine-psd-03-2015>] [data ostatniego dostępu: 06.05.2016].
41. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir (insulina detemir, 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard Penfill® (insulina ludzka, izofanowa (NPH), 100j./ml, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016]
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humalog Mix25 (insulina lispro, 100j./ml, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoMix 30 Penfill (insulina aspart, 100j./ml, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulin Human Winthrop Comb 15 (insulina ludzka, 100j./ml, zawiesina do wstrzykiwań we fiolece) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Actrapid Penfill (insulina ludzka, 100j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humalog (insulina lispro, 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apidra SoloStar (insulina glulizynowa, 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jednorazowym) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoRapid Penfill (insulina aspart, 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

50. Charakterystyka Produktu Leczniczego Insuman Rapid (insulina ludzka, 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metformax (metforminy chlorowodorek, 850 mg, tabletki) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glipizide BP (glipizyd, 5 mg, tabletki) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
53. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaril (glimepiryd, 2 mg, tabletki) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gliclada (gliklazyd, 30 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glurenorml (glikwidon, 30 mg, tabletki) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Byetta (eksenatyd, 5 µg, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
57. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyxumia (liksyzenatyd, 10 µg, roztwór do wstrzykiwań) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Victoza (liraglutyd, 6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeluvia (sitagliptyna, 25 mg, tabletki powlekane) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
60. Charakterystyka Produktu Leczniczego Onglyza (saksagliptyna, 5 mg, tabletki powlekane) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
61. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trajenta (linagliptyna, 5 mg, tabletki powlekane) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego Galvus (wildagliptyna, 50 mg, tabletki) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
63. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glucobay (akarboza, 100 mg, tabletki) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
64. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glustin (pioglitazon, 15 mg, tabletki) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
65. Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana (kanagliflozyna, 100 mg, tabletki powlekane) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
66. Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga (dapagliflozyna, 5 mg, tabletki powlekane) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.]
67. Wieczorek A, Rys P, Skrzekowska-Baran I, Malecki M. The Role of Surrogate Endpoints in the Evaluation of Efficacy and Safety of Therapeutic Intervention in Diabetes Mellitus. *Rev Diabet Stud* 2008;5(3):128-135.
68. EMA 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. May 2012 CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1
69. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, Astor BC, Sharrett AR, Brancati FL, Coresh J. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* (2011) 60:298-305.
70. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 (Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation).
71. Grzeszczak W, Sieradzki J, Karnafel W, Gumprecht J, Czupryniak L, Szelachowska M, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Poprawa kontroli cukrzycy typu 2 – rola innowacji terapeutycznych na przykładzie inhibitorów DPP-IV. *Diabet Prakt* 2009; 10(1):7-20
72. Selvin E et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease In diabetics. *Ann Intern Med* 2004; 141:421-431
73. Weiss IA, Valiquette G, Schwarcz MD. Impact of Glycemic Treatment Choices on Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes. *Cardiol Rev* 2009; 17(4):165-175.

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2*

74. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) *Lancet*. 1998; 352:837-853.
75. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.
76. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR. Czy niższe glikemie na czczo przy rozpoznawaniu cukrzycy typu 2 mogą się wiązać z lepszym przebiegiem choroby? *Diabet Prakt* 2002; 3(4): 233-243.
77. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, Matthews DR, Neil HAW, Holman RR. Additive effect of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49: 1761-1769.
78. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322:15-18.
79. Komitet zdrowia publicznego PAN pod kierownictwem prof. Tomasza Zdrojewskiego i prof. Krzysztofa Strojka "Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku pierwsze kompletne i wiarygodne opracowanie."
80. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx>; data dostępu 27.10.2015
81. Nowakowski A., Epidemiologia cukrzycy, *Diabetologia Praktyczna* 2002, tom 3, nr 4, 181-185
82. Sieradzki J., Grzeszczak W., Kasperska-Czyżyk T., Szczepański M., Badanie DINAMIC 2: cele, założenia i metodyka (I), *Diabetologia Praktyczna* 2003, tom 4, nr 2, 97-102
83. Tatoń J., Intensyfikacja leczenia insuliną cukrzycy typu 2: rewizja celów, zasad i metod, ukierunkowana na prewencję powikłań, *Przewodnik Lekarza* 2004, 16-38
84. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diabetologia kliniczna* 2016 tom 5 suplement A.
85. Charakterystyka produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd, 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu) [data ostatniego dostępu: 26.04.2016 r.].
86. Klupa T, Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę – najważniejsze zmiany na rok 2016. *Med. Prakt.*, 2016: 3.
87. Rutkowski M., Bandosz P., Czupryniak L., Gaciong Z., Solnica B., Jasiel-Wojculewicz H., Wyrzykowski B., Pencina M.J and Zdrojewski T.. "Short Report: Epidemiology. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland—the NATPOL 2011 Study" *DIABETICMedicine*. DOI: 10.1111/dme.12542.

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Zmiany czynnościowe i morfologiczne u osób chorych na cukrzycę [9].....	8
Tabela 2. Dodatkowe badania laboratoryjne w diagnostyce cukrzycy typu 2 [5, 9].....	10
Tabela 3. Związek między odsetkiem HbA1c a średnim stężeniem glukozy w osoczu [6, 7]. .....	13
Tabela 4. Doustne leki stosowane w terapii cukrzycy typu 2 [6] .....	14
Tabela 5. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.....	20
Tabela 6. Wyniki oszacowania liczebności populacji chorych na cukrzycę według danych epidemiologicznych .....	25
Tabela 7. Wyniki oszacowania liczebności populacji chorych na cukrzycę stosujących insulinoterapię .....	26
Tabela 8. Liczba chorych z cukrzycą, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	27
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne [4] .....	28
Tabela 10. Rekomendacje dotyczące refundacji produktu leczniczego Abasaglar®/Basaglar® .....	36
Tabela 11. Mieszanki insulinowe refundowane w Polsce [35] .....	47
Tabela 12. Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych w Polsce [35]. .....	77
Tabela 13. Zestawienie rezultatów niektórych badań UKPDS .....	101
Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	104



**10. SPIS RYSUNKÓW**

Rysunek 1. Praktyczny algorytm leczenia cukrzycy typu 2 wg. zaleceń PTD z 2016 roku [6].....	17
--	----