

Analiza problemu decyzyjnego  
dla produktu leczniczego **VIPIDIA<sup>®</sup>**  
**(alogliptyna)** stosowanego  
w skojarzeniu z metforminą lub  
pochodną sulfonilomocznika  
u dorosłych w leczeniu cukrzycy  
typu 2

Kraków, listopad 2016

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



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY</b> .....	<b>3</b>
<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>4</b>
<b>1. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>6</b>
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>7</b>
2.1. Zdefiniowanie i klasyfikacja jednostki chorobowej.....	7
2.2. Etiologia, patogenezą i czynniki ryzyka.....	8
2.3. Obraz kliniczny (objawy, rozpoznanie), naturalny przebieg choroby, powikłania, rokowanie i czynniki ryzyka, monitorowanie postępu choroby oraz jakość życia.....	10
2.4. Epidemiologia (wskaźniki epidemiologiczne), cukrzyca z perspektywy zdrowia publicznego.....	16
2.5. Aktualne postępowanie medyczne (leczenie).....	18
<b>3. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>27</b>
<b>4. INTERWENCJA OCENIANA</b> .....	<b>28</b>
4.1. Informacje o interwencji ocenianej.....	28
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie we wnioskowanym wskazaniu.....	30
4.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.....	31
<b>5. INTERWENCJE OPCJONALNE - KOMPARATORY</b> .....	<b>32</b>
5.1. Wprowadzenie do wyboru komparatora.....	32
5.2. Wybór komparatora.....	38
5.3. Podsumowanie wyboru komparatorów.....	41
5.4. Charakterystyki interwencji opcjonalnych.....	41
<b>6. WYNIKI ZDROWOTNE</b> .....	<b>56</b>
<b>7. TYP BADAŃ</b> .....	<b>59</b>
<b>8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)</b> .....	<b>60</b>
<b>9. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>61</b>
<b>10. SPIS TABEL</b> .....	<b>64</b>
<b>11. ZAŁĄCZNIK</b> .....	<b>65</b>
11.1. Wyszukiwanie rekomendacji finansowych – przeszukiwane źródła.....	65
11.2. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła.....	65

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<b>Zleceniodawca</b>	<b>Takeda Polska Sp. z o. o.</b>	ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa Tel.: +48 22 608 13 69
<b>Zleceniobiorca</b>	<b>Instytut Arcana</b>	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./ Fax: +48 12 26 36 038 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Funkcja</b>	<b>Wkład pracy</b>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy problemu decyzyjnego</li> <li>• Zdefiniowanie i opis problemu zdrowotnego (w tym analiza wskaźników epidemiologicznych oraz wytycznych praktyki klinicznej)</li> <li>• Wybór populacji docelowej</li> <li>• Charakterystyka interwencji wnioskowanej</li> <li>• Wybór komparatora/komparatorów</li> <li>• Określenie zakresu analiz wchodzących w skład raportu HTA</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>• Koordynator prac</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>
<b>Konflikt interesów</b>	Raport został wykonany i sfinansowany przez firmę <i>Takeda Polska Sp. z o. o.</i> <b>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</b>	

## INDEKS SKRÓTÓW

ACE	<i>American College of Endocrinologist</i>
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
ADA	<i>American Diabetes Organisation</i>
AIF	<i>Agenzia Italiana del Farmac</i>
AKL	Analiza Efektywności Klinicznej
ALO	Alogliptyna
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagonista receptora angiotensynowego (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIA	Analiza wpływu na budżet
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>
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKK	Cukrzycowa kwasica i śpiączka ketonowa
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
DPP-4	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> )
DMA	<i>Danish Medicines Agency</i>
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FBG	Poziom glikemii na czczo we krwi (ang. <i>fasting blood glucose</i> )
FDA	<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> )
GLUT-2	Transporter glukozy (ang. <i>glucose transporter</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glikowana
HC	<i>Health Canada</i>
HDL	Lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</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> )
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
INR	Wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>International Normalised Ratio</i> )
KM	Kwasica i śpiączka mleczanowa
LDL	Lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i> )
LINA	Linagliptyna
MET	Metformina
MODY	Grupa rzadkich i uwarunkowanych genetycznie postaci cukrzycy (ang. <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> )
MPD	<i>Medical Product Database</i>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

<b>MSPS</b>	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NCZH</b>	Nieketonowy cukrzycowy zespół hipermolalny (NCZH)
<b>NGSP</b>	<i>National Glycohemoglobin Standarization Program</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NIDDM</b>	Cukrzyca insulinoniezależna (ang. <i>non-insulin dependent diabetes mellitus</i> ) – dawna nazwa cukrzycy typu 2
<b>NPH</b>	Insulina o pośrednim czasie działania, ludzka insulina protaminowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i> )
<b>OAD</b>	Doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>Oral antydiabetics agents</i> )
<b>ODD</b>	<i>Open Drug Database</i>
<b>OCT2</b>	Organiczny transporter kationów-2 (ang. <i>organic cationic transporter-2</i> )
<b>OGTT</b>	Doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>oral glucose tolerance test</i> )
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PBS</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>POCT</b>	<i>Point-of-care testing</i>
<b>PPG</b>	Poziom glukozy we krwi po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>QoL</b>	Jakość życia chorego (ang. <i>Quality of life</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>SAKS</b>	Saksagliptyna
<b>SBU</b>	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SITA</b>	Sitagliptyna
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SU</b>	Pochodna sulfonilomocznika
<b>T2DM</b>	<i>Type 2 diabetes mellitus</i> ; cukrzyca typu 2
<b>TLV</b>	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> )
<b>TZD</b>	Tiazolidynodion
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>WILD</b>	Wildagliptyna

## 1. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest zdefiniowanie schematu PICO(S) oraz wskazanie kierunku i zakresu analiz: efektywności klinicznej (AKL), ekonomicznej (AE) oraz wpływu na budżet (BIA) w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane [4]. Skojarzenie alogliptyny z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy nie będzie obejmowało terapii dodanej do insuliny.

Populację docelową stanowią zatem dorośli pacjenci (>18 roku życia) z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych – metforminy lub pochodnej sulfonylomocznika (ang. *oral antidiabetics*, OAD) ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie. Ponadto, są to pacjenci, u których stosowanie metforminy lub pochodnej sulfonylomocznika w skojarzeniu nie jest możliwe z uwagi na przeciwwskazania do stosowania jednego z tych leków. W związku z powyższym w ramach przygotowanego Raportu HTA rozważane będzie podanie terapii dwulekowej z zastosowaniem alogliptyny oraz:

- metforminy u chorych, u których stosowanie pochodnych sulfonylomocznika jest przeciwwskazane;
- leku z grupy pochodnych sulfonylomocznika u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (wnioskowaną), interwencję wnioskowaną, komparatory (technologie opcjonalne) oraz wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie efektywności klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych odnośnie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację:

- aktualnych wytycznych dot. oceny technologii medycznych opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1];
- Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu [3];
- Ustawy 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.) [2].

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Zdefiniowanie i klasyfikacja jednostki chorobowej

#### Definicja

**Cukrzyca** (ang. *diabetes mellitus*) to schorzenie metaboliczne o różnorodnej etiologii, charakteryzujące się przewlekłą hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek wskutek defektu wydzielania i/lub działania insuliny. U chorych na cukrzycę dochodzi do przewlekłego uszkodzenia, dysfunkcji i niewydolności różnych narządów.

Za rozwój cukrzycy odpowiada szereg procesów patogenetycznych, jedne z nich prowadzą do zniszczenia komórek beta w trzustce z następowym niedoborem insuliny, inne zaś do rozwoju oporności na działanie insuliny. Wskutek niedostatecznego działania insuliny na tkanki docelowe w wyniku niewrażliwości na insulinę bądź braku tego hormonu dochodzi do zaburzeń metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek [5].

**Cukrzyca typu 2** (ang. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM; dawniej zwana insulinoniezależną, ang. *non-insulin dependent diabetes mellitus*, NIDDM) to najczęstsza postać cukrzycy, która charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W cukrzycy klinicznej jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia [5].

#### Klasyfikacja ICD-10

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) wyróżniamy następujące rodzaje cukrzycy:

- E10: Cukrzycę insulinozależną;
- E11: Cukrzycę insulinoniezależną;
- E12: Cukrzycę związaną z niedożywieniem;
- E13: Inne określone postacie cukrzycy;
- E14: Cukrzycę nieokreśloną [6].

#### Klasyfikacja WHO i ADA

Obecnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. *American Diabetes Association*, ADA) ma dwa zasadnicze założenia:

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania jej etiologii [7].

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją WHO i ADA wyróżniamy następujące główne typy cukrzycy:

- **cukrzycę typu 1** (autoimmunologiczną i idiopatyczną) – spowodowaną całkowitym zniszczeniem komórek  $\beta$  trzustki, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Wywoływać ją może proces immunologiczny lub nieustalony (charakter idiopatyczny);
- **cukrzycę typu 2** – wskutek postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności;
- **cukrzycę o znanej etiologii** – wywoływaną 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;

- **cukrzycę ciężową** – nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca, rozpoznane podczas ciąży [7], [8], [9], [10].

## 2.2. Etiologia, patogeneza i czynniki ryzyka

### 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 [7].

Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczą zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny. W wątrobie insulinooporność przejawia się jako nadprodukcja glukozy w fazie bazalnej pomimo hiperinsulinemii na czczo oraz zaburzenie supresji wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na insulinę po posiłku. W tkance mięśniowej insulinooporność objawia się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany, co powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej. Pomimo tego, że insulinooporność jest uwarunkowana genetycznie, epidemiczny wzrost przypadków cukrzycy obserwowany w krajach, w których dochodzi do niekorzystnych zmian stylu życia, wiąże się z narastaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej [11].

### Czynniki ryzyka

#### Uwarunkowania genetyczne

Możliwe jest monogenowe i wielogenowe dziedziczenie cukrzycy typu 2. Istotne znaczenie mają w tym przypadku geny transportera glukozy (ang. *glucose transporter*; GLUT-2), kanałów potasowych, receptorów sulfonilomocznika, kanałów wapniowych i całej „kaskady” wewnątrzkomórkowej przemiany wapnia (np. kalmoduliny), białek strukturalnych ziarnistości wydzielniczych insuliny oraz geny odpowiedzialne za cukrzycę typu 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 [7], [12].

#### Czynniki środowiskowe

Najistotniejszym nabytym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 jest otyłość, zwłaszcza brzuszna. W miarę zwiększania się wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) oraz stosunku obwodu talii i bioder (ang. *Waist-Hip Ratio*, WHR) 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 [7], [12].

Wśród głównych 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);
- ze znikomą aktywnością fizyczną na co dzień lub jej brakiem;
- stosujące dietę wysokokaloryczną;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę (np. Afroamerykanie, Latinoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy);



- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- kobiety z cukrzycą ciążową w wywiadzie;
- kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg;
- kobiety z zespołem policystycznych jajników;
- z nadciśnieniem tętniczym ( $\geq 140/90$  mm Hg);
- z dyslipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)];
- z nieprawidłową glikemią na czczo (100-125 mg/dl; 5,6-6,9 mmol/l);
- z upośledzoną tolerancją glukozy (stężenie glukozy 140–199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8–11,0 mmol/l),
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego
- stosujące leki diabetogenne (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne,  $\beta$ -adrenolityki)
- palące papierosy;
- nadmiernie spożywające alkohol [7], [8], [13], [37].

Ponadto obecność nadciśnienia tętniczego lub otyłości w rodzinie chorego także predysponuje do wystąpienia cukrzycy typu 2 [7].

### Insulinooporność i zaburzenia wydzielania insuliny

Określenie „insulinooporność” oznacza brak zdolności organizmu do prawidłowej odpowiedzi na działanie insuliny, niewrażliwość tkanek docelowych na ten hormon. Wynika to z oporności na metaboliczne efekty działania insuliny takie jak supresja endogenna, wątrobowa produkcja glukozy, stymulacja tkankowego wychwytu glukozy i syntezy glikogenu, hamowanie aktywności lipolitycznej tkanki tłuszczowej [12]. Do mechanizmów nabytej insulinooporności zalicza się:

- **glukotoksyczność** – hiperglikemia negatywnie wpływa na działanie insuliny i jej wydzielanie przez komórki  $\beta$ ;
- **lipotoksyczność** – podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych powoduje:
  - upośledzenie magazynowania i oksydacji glukozy;
  - nadmierną wątrobową produkcję glukozy;
  - zahamowanie endogennej sekrecji insuliny;
  - hipertriglicydemię;
- **otyłość centralna (brzuszna)** – istnieje odwrotna zależność pomiędzy wrażliwością na insulinę a ilością trzewnej tkanki tłuszczowej [12], [14].

Oprócz obwodowej insulinooporności istotnym zjawiskiem związanym z wystąpieniem cukrzycy typu 2 są zaburzenia wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  wysp Langerhansa trzustki – zaburzenia funkcji komórek  $\beta$  (upośledzona wczesna faza wydzielania insuliny; opóźnione lub zmniejszone wydzielanie insuliny; zmniejszona zdolność kompensowania przez komórki  $\beta$  narastającej insulinooporności; nieprawidłowości szybkich pulsów i całodobowych oscylacji; wzrost wydzielania proinsuliny; upośledzenie efektu inkretynowego) oraz zmiany morfologii wysp trzustkowych (umiarkowane zmniejszenie ilości komórek  $\beta$ ; obecność złogów amyloidu; nieznaczne zwiększenie ilości komórek  $\alpha$ ; zaburzenie architektoniki wysepek trzustkowych) [12].

### 2.3. Obraz kliniczny (objawy, rozpoznanie), naturalny przebieg choroby, powikłania, rokowanie i czynniki ryzyka, monitorowanie postępu choroby oraz jakość życia

#### Obraz kliniczny (objawy, rozpoznanie/diagnostyka)

##### Objawy

Ponad 50% (niektóre źródła podają nawet 70% [15]) przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo lub ma charakter łagodny (hiperglikemia w stopniu wystarczającym do spowodowania zmian morfologicznych i czynnościowych występuje na długo przed rozpoznaniem choroby [5]). Objawy podmiotowe choroby są nieswoiste i zróżnicowane, związane z typem cukrzycy i dynamiką przebiegu choroby. Obraz kliniczny cukrzycy jest uzależniony także od stopnia hiperglikemii i współistnienia późnych powikłań [7], [12].

Klasyczne objawy kliniczne cukrzycy to m.in.:

- wzmożone pragnienie;
- wielomocz lub oddawanie moczu w nocy;
- utrata masy ciała;
- ogólne zmęczenie/osłabienie i senność;
- zwiększona potliwość;
- zwiększony apetyt;
- dusznica bolesna;
- zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie)
- zaburzenia koncentracji;
- upośledzenie gojenia się ran lub pojawienie się zmian ropnych na skórze;
- świąd skóry;
- infekcje układu moczowo-płciowego;
- zakażenia grzybicze i bakteryjne;
- kurcze mięśni [7], [8], [12], [16], [37].

Co czwarty pacjent prezentuje wszystkie objawy, a co najmniej dwa występują u ponad 50% chorych [86]. Gdy glikemie są już duże, może nastąpić samoistne zmniejszenie masy ciała. Jest to wynikiem braku insuliny, co powoduje, że glukoza nie jest wprowadzana do komórek organizmu i nie jest wykorzystywana jako materiał energetyczny [7], [8], [12], [16].

Chory zaczyna odczuwać hiperglikemię przy wartościach powyżej 200 mg/dl, a objawy stają się dokuczliwe przy stężeniu glukozy powyżej 300 mg/dl [86]. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach stopniowo narastającej hiperglikemii [37].

W tabeli poniżej przedstawiono cechy i objawy kliniczne charakterystyczne dla cukrzycy typu 2.

**Tabela 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 2 [62]**

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 2
Wiek pacjenta w chwili wykrycia	>40 lat
Dynamika powstawania objawów	Powolna
Grupy etniczne	U większości ras
Płeć	Częściej kobiety
Wielomocz	Rzadko lub wcale
Nadmierne pragnienie	Rzadko, w małym nasileniu lub wcale
Nadmierne łaknienie	Dość często
Ciężar ciała	Otyłość (w 85% przypadków; najczęściej typu brzuszego [7])
Ketonuria, kwasica ketonowa	Rzadko
Hepatomegalia	Często
Bakteryjne zmiany skórne	Dość często
Grzybica skóry i/lub błon śluzowych	Dość często
Stężenie insuliny w surowicy krwi	Prawidłowe, wysokie, niskie

Leczenie	Doustne leki hipoglikemizujące
Leczenie wyłącznie dietą	Często skuteczne
Remisja	Długotrwała

## Rozpoznanie

Rozpoznanie cukrzycy musi być w pełni uzasadnione przez lekarza, ze względu na poważne i trwałe konsekwencje dla pacjenta. Kryteria potwierdzenia rozpoznania cukrzycy u osoby z nasilonymi objawami podmiotowymi i dużą hiperglikemią różnią się od kryteriów rozpoznania w przypadku osoby bez objawów, u której stężenie glukozy we krwi nieznacznie przekracza diagnostyczną wartość odcięcia. Jeżeli znaczna hiperglikemia wykryta została u osoby będącej w stanie ostrego stresu związanego z zakażeniem, urazem, niewydolnością krążenia lub inną przyczyną, może być ona przemijająca i nie stanowi podstawy do rozpoznania cukrzycy. U osób bez objawów nigdy nie należy rozpoznawać cukrzycy wyłącznie na podstawie jednego nieprawidłowego wyniku oznaczenia glikemii. W takim przypadku konieczny jest przynajmniej jeden dodatkowy pomiar stężenia glukozy w osoczu lub pełnej krwi. W sytuacji, gdy wynik nie potwierdza rozpoznania cukrzycy, na ogół wskazana jest obserwacja pacjenta z okresowymi kontrolnymi pomiarami glikemii do czasu ostatecznego wyjaśnienia sytuacji [5].

Tabela 2. Wartości diagnostyczne cukrzycy i innych kategorii hiperglikemii [5]

Wyniki	Metoda		
	Krew pełna		Osocze krwi żyłnej
	żylna	włośniczkowa	
<b>Cukrzyca</b>			
Na czczo	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 7,0 (≥ 126)
2 h po podaniu glukozy	≥ 10,0 (≥ 180)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 11,1 (≥ 200)
<b>Upośledzona tolerancja glukozy (IGT)</b>			
Na czczo	< 6,1 (< 110)	< 6,1 (< 110)	< 7,0 (< 126)
2 h po podaniu glukozy	≥ 6,7 (≥ 120)	≥ 7,8 (≥ 140)	≥ 7,8 (≥ 140)
<b>Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)</b>			
Na czczo	≥ 5,6 (≥ 100)	≥ 5,6 (≥ 100)	≥ 6,1 (≥ 110)
2 godziny po podaniu glukozy	< 6,1 (< 110)	< 6,1 (< 110)	< 7,0 (< 126)
	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) cukrzycę rozpoznaje się, jeśli spełnione zostaje jedno z poniższych kryteriów:

- glikemia przygodna  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) i objawy hiperglikemii takie, jak wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie ;
- 2-krotne potwierdzenie glikemii 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) [7], [8].

Zaleca się dokonywanie oznaczeń glikemii w osoczu krwi żyłnej. Badanie na czczo oznacza pobranie krwi 8-14 godzin od ostatniego posiłku. Przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (np. wysiłek fizyczny, pora dnia). OGTT wykonuje się, jeśli wynik jednokrotnego lub dwukrotnego 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 [7].

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 (odcięcia) HbA<sub>1c</sub> w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji [8].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Według zaleceń klinicznych *American Diabetes Association* (ADA) dopuszcza się oznaczenie HbA<sub>1c</sub> w celu rozpoznania cukrzycy pod warunkiem spełniania standardów oznaczania według 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% [9].

W celu potwierdzenia diagnozy cukrzycy typu 2 przeprowadza się dodatkowo badania laboratoryjne tj.:

- hemoglobina glikowana (HbA<sub>1c</sub>) – 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) [8], [17]; możliwe jest wykonywanie oznaczeń HbA<sub>1c</sub> poza laboratorium, w trybie POCT (ang. *point-of-care testing*), pod warunkiem używania metody i analizatora certyfikowanych w NGSP [8];
- stężenie fruktozaminy;
- obecność glukozy oraz ciał ketonowych w moczu, a także ciał ketonowych we krwi;
- stężenie insuliny oraz c-peptydu we krwi;
- przeciwciała przeciwko antygenom wysp Langerhansa;
- stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów;
- obciążenie glukozą;
- ocena wrażliwości na insulinę [7], [12].

### Naturalny przebieg choroby

Cukrzyca typu 2 to choroba o dynamicznie zmieniającym się przebiegu - postępuje od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek  $\beta$  [7].

W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki  $\beta$ . W sytuacji, gdy z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo współistnieje uwarunkowany genetycznie defekt wydzielania insuliny, szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek  $\beta$ . Gdy sprawność wydzielnicza komórek  $\beta$  jest duża – stan hiperinsulinemii, która kompensuje hiperglikemię, może trwać długo i sprzyjać postępowi miażdżycy. W sytuacji, gdy rezerwy wydzielnicze komórek  $\beta$  zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie oprócz leków poprawiających insulinooporność, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie rezerw komórek  $\beta$  powoduje brak skuteczności leczenia OAD i koniecznością rozpoczęcia leczenia insuliną [7].

### Powikłania

Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszemu rozwojowi przewlekłych powikłań. Wyróżnia się dwie grupy powikłań spowodowanych przez cukrzycę:

- **powikłania ostre** – zaburzenia metaboliczne zagrażające życiu, wynikające zwykle z opóźnień, błędów lub szczególnych utrudnień w leczeniu; duże znaczenie w ich powstaniu mają np. ostre infekcje, urazy, stosowanie leków diabetogennych, są to więc stany i choroby wymagające nowych adaptacji metabolicznych; skutkują ciężkimi zespołami klinicznymi przebiegającymi z częściową lub całkowitą utratą przytomności; do zespołów tych należą: cukrzycowa kwasica i śpiączka ketonowa (CKK), nieketonowy cukrzycowy zespół hipermolalny (NCZH), kwasica i śpiączka mleczanowa (KM) [18]; współczesne leczenie, edukacja pacjentów, dostępność do insuliny sprawiły, że ostre powikłania cukrzycy występują coraz rzadziej i w zasadzie nie stanowią podstawowego problemu klinicznego [63];

- **powikłania przewlekłe** – powstające w wyniku przewlekłej patogenicznej hiperglikemii, która powoduje zaburzenia funkcji, uszkodzenia i niewydolność wielu narządów, zwłaszcza oczu, nerek, a także powikłania ze strony układu nerwowego i sercowo-naczyniowego; powikłania te w istotny sposób zwiększają chorobowość oraz śmiertelność związaną z powikłaniami cukrzycy oraz obniżają jakość życia [7], [18]; leczenie tego typu powikłań nadal stanowi przedmiot bardzo intensywnych badań [63].

Ponadto, przewlekłe powikłania dzielimy na dwa typy, zależnie od rodzaju naczyń krwionośnych, które uległy uszkodzeniu:

- **uszkodzenia małych naczyń krwionośnych (mikroangiopatia)** - doprowadzają one krew do takich organów jak nerki czy stopy [20] - do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania nerkowe (nefropatia cukrzycowa, tubulopatie, nawracające zakażenie układu moczowego, martwica brodawek nerkowych), powikłania narządu wzroku (porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma, jaskra wtórna krwotoczna, retinopatia cukrzycowa), neuropatia cukrzycowa i stopa cukrzycowa [7], [12], [21];
- **uszkodzenia dużych naczyń krwionośnych (makroangiopatia)** – doprowadzają one krew do takich organów jak serce czy mózg [20] - wśród powikłań makroangiopatycznych należy wyróżnić: rozwój miażdżycy, zaburzenia lipidowe, chorobę niedokrwinną serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych oraz nadciśnienie tętnicze krwi [7], [12].

Z występowaniem cukrzycy wiąże się również zwiększone ryzyko choroby wieńcowej oraz miażdżycy tętnic obwodowych i mózgowych [5].

### Rokowanie i czynniki rokownicze

Z cukrzycą związany jest szczególnie wzrost ryzyka wystąpienia udaru mózgu, amputacji, a także zgonu [22]. Choroba stanowi główną przyczynę ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek, amputacji kończyn, ponadto charakteryzuje się nawet 4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych – jest głównym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Wykazano, że u dwóch trzecich chorych ze świeżym zawałem, w czasie hospitalizacji po raz pierwszy rozpoznaje się cukrzycę lub nieprawidłową tolerancję glukozy [22], [23], [24]. Cukrzyca stanowi także główny czynnik ryzyka wad wrodzonych u noworodków. Średni oczekiwany okres życia jest skrócony przez chorobę przeciętnie o 10-15 lat [22], [23].

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) [7]. Aby zmniejszyć ryzyko rozwoju powikłań choroby, należy doprowadzić do normalizacji glikemii, wyrównania zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego [25]. Szczególnie istotne jest rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeżeli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Cele glikemiczne u chorych, u których występują przewlekłe powikłania cukrzycy należy osiągać stopniowo przy zachowaniu szczególnej ostrożności. Leczenie hipoglikemizujące, nawet w przypadku osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii [7].

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% [7], [12], [21].

## Monitorowanie postępów choroby

W celu oceny wyrównania gospodarki węglowodanowej należy monitorować glikemię oraz odsetek HbA1c.

### Monitorowanie glikemii

W celu monitorowania glikemii należy przeprowadzać oznaczenia w pełnej krwi włośniczkowej za pomocą glukometru:

- oznaczenia przygodne (zazwyczaj na czczo);
- skrócony profil glikemii (półprofil; rano na czczo i 90-120 min. po każdym głównym posiłku: 4 oznaczenia w ciągu doby);
- pełny dobowy profil glikemii (rano na czczo, przed każdym głównym posiłkiem, 90–120 min po każdym głównym posiłku, przed snem i np. o godz. 24.00 oraz między godz. 2.00 a 4.00) [7].

Częstość monitorowania zależy od stosowanego leczenia. W sytuacji, gdy pacjent stosuje jedynie dietę, samokontrola zalecana jest raz w miesiącu (skrócony profil glikemii oraz oznaczenia glikemii raz w tygodniu o różnych porach dnia). U chorych stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP (ang. *Glucagon-like-peptide-1*; GLP-1) zalecane jest wykonanie raz w tygodniu skróconego profilu glikemii oraz codzienne pojedyncze oznaczenie glikemii o różnych porach dnia. Jeżeli chory na cukrzycę typu 2 przyjmuje insulinę w stałych dawkach, należy wykonywać codziennie 1-2 pomiary glikemii, a dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii. Niezależnie od stosowanego leczenia, wszyscy chorzy powinni wykonywać pomiary doraźne w sytuacji wystąpienia złego samopoczucia, nagłego pogorszenia stanu zdrowia itp. [7].

W przypadku pacjentów, u których konieczne jest wykonywanie wielokrotnych wstrzyknięć insuliny, stosowanie intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii (niezależnie od typu cukrzycy) należy wykonywać wielokrotne pomiary w ciągu doby (pełny dobowy profil glikemii lub wielokrotne pomiary w ciągu doby o ustalonych porach oraz według potrzeb chorego) [7].

### Monitorowanie odsetka HbA1c

Monitorowanie odsetka HbA1c należy przeprowadzać przynajmniej raz w roku, a jeżeli pacjent nie osiąga docelowego poziomu HbA1c lub zmieniono mu leczenie, pomiar należy przeprowadzać częściej – co najmniej raz na kwartał [7].

### Rozpoznawanie i kontrola leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii

U osób z cukrzycą należy wykonywać pomiar ciśnienia tętniczego podczas każdej wizyty. Chorzy powinni wykonywać lipidogram raz w roku (lub częściej w razie monitorowania leczenia zaburzeń lipidowych) [7].

### Badania wykonywane w celu rozpoznawania i oceny leczenia późnych powikłań cukrzycy

W przypadku powikłania, jakim jest nefropatia, należy wykonywać następujące badania:

- wydalanie albumin z moczem raz w roku [u chorych nieleczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*; ACEI) lub antagonistą receptora angiotensynowego (ang. *angiotensin receptor blockers*, ARB);
- badanie ogólne moczu z osadem – raz w roku;
- stężenie kreatyniny w surowicy i wyliczenie szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*; eGFR) – raz w roku; u chorych na cukrzycę typu 2 od rozpoznania choroby; w razie stwierdzenia zwiększonego stężenia kreatyniny należy oznaczać stężenia kreatyniny, sodu, potasu, wapnia i fosforanów nieorganicznych w surowicy co 6 miesięcy [7].

W przypadku retinopatii należy wykonywać kontrolę okulistyczną (ocena dna oka przy rozszerzonych źrenicach) raz w roku (u chorych na cukrzycę typu 2 – po 5 latach od rozpoznania choroby). W razie rozpoznania retinopatii częstość badań kontrolnych określa okulista [7].

W celu rozpoznania oraz oceny leczenia zespołu stopy cukrzycowej należy oglądać stopy podczas każdej wizyty. Ponadto, rozpoznanie cukrzycy stanowi wskazanie do przeprowadzenia przesiewowej diagnostyki w kierunku chorób tarczycy (w przypadku cukrzycy typu 2 należy przeprowadzić oznaczenia TSH) [7].

## Jakość życia

Cukrzyca stanowi istotny problem zdrowotny współczesnej medycyny nie tylko ze względu na jej przewlekły charakter, ale przede wszystkim z powodu występowania w jej przebiegu wielu powikłań, często groźnych dla życia chorego. Rozpoznanie cukrzycy istotnie wpływa na dotychczasowy tryb życia oraz może prowadzić do zmian emocjonalnych pacjentów, w rezultacie powodując pogorszenie jakości życia chorego (ang. *Quality of Life*, QoL). Jakość życia jest pojęciem wieloznacznym i opisywanym bardzo różnie, między innymi w zależności od zawodu i specjalności osoby, która ją definiuje. W medycynie pojęcie jakości życia rozumiane jest jako zjawisko wielowymiarowe, a do jego podstawowych obszarów zalicza się wymiary: fizyczny, psychologiczny, społeczny [26].

Dążenie do uzyskania dobrej jakości życia jest dziś ważnym aspektem leczenia w każdej chorobie, jednak w cukrzycy problem ten nabiera szczególnego znaczenia. Cukrzyca stanowi bowiem chorobę, z którą pacjent zmuszony jest już żyć na stałe, wprowadzając zwykle szereg dotkliwych zmian w stosunku do warunków i wymagań wcześniejszego życia, a także niosąc zagrożenie poważnymi komplikacjami [27].

W przypadku chorych na cukrzycę istotny wpływ na ocenę jakości życia mają zarówno czynniki społeczno-demograficzne, jak i kliniczne, takie jak: wiek pacjenta, czas trwania choroby, sposób leczenia, status materialny i wykształcenie chorych. Jednakże ocena jakości życia nie zawsze powiązana jest ze stopniem wyrównania cukrzycy [26].

W badaniu *Motyka 2013* wykazano, że stosunkowo najwyższy poziom satysfakcji z życia pacjentów z cukrzycą, w obu typach cukrzycy, dotyczył sfery kontaktów społecznych, natomiast najniższy poziom zadowolenia dotyczył sfery psychicznej. Różnice te były statystycznie wysoce istotne, co wskazuje, że chociaż pacjenci z cukrzycą na ogół chętnie uczestniczą w życiu społecznym i czerpią ze swych kontaktów społecznych wiele satysfakcji, to jednak mimo to ich życie psychiczne mocno naznaczone jest stresem, co zapewne jest konsekwencją świadomości poważnej choroby oraz jej odległych konsekwencji, koniecznością stałej kontroli poziomu cukru i innych aspektów swego zdrowia, a także świadomości licznych ograniczeń w prowadzonym stylu życia. Wymienione ograniczenia stanowią poważne i stałe, emocjonalne obciążenie dla osób chorujących na cukrzycę [27].

Zgodnie z wynikami badania *Pufal 2004* ocena jakości życia osób dotkniętych cukrzycą typu 2 zmienia się wraz z wiekiem. Osoby w wieku 40–50 lat oceniali znacznie wyżej swoją jakość życia niż osoby starsze. W grupie powyżej 60 lat prawie 60% badanych oceniła jakość życia jako złą lub bardzo złą. Pogarszanie się jakości życia chorych na cukrzycę wraz z wiekiem zaobserwowano też w innych badaniach. Wyniki analizy wykazały również, że kobiety oceniają jakość swojego życia niżej niż mężczyźni. Prawie 60% kobiet chorych na cukrzycę typu 2 określiło ją jako złą, podczas gdy w grupie mężczyzn tylko 32% chorych oceniło chorobę jako złą i bardzo złą. Z kolei w wypadku dobrej oceny jakości życia odpowiedzi były bardziej wyrównane. Kolejnym czynnikiem wywierającym istotny wpływ na ocenę jakości życia była sytuacja materialna chorego. Im niższy poziom miesięcznego dochodu, tym większa częstość negatywnych ocen jakości życia. Na ocenę jakości życia przez osoby chore na cukrzycę typu 2 wpływa także czas trwania choroby. Chorzy, u których wykryto chorobę stosunkowo niedawno, znacznie lepiej ocenili jakość życia niż osoby, u których cukrzyca trwała dłużej, co zapewne związane było ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań narządowych u pacjentów chorujących dłużej. Istotny jest również fakt, że długi czas trwania choroby zwiększa prawdopodobieństwo rozpoczęcia insulinoterapii, co dodatkowo może pogarszać jakość życia chorych. Podczas analizy wyników uzyskanych przez autorów pracy *Pufal 2004* stwierdzono znaczny wzrost częstości negatywnych ocen jakości życia w wypadku osób leczonych insuliną. Gorsza jakość życia u osób stosujących insulinę jest najprawdopodobniej związana z ogólnym dyskomfortem

wynikającym z zastosowania tego sposobu leczenia i z koniecznością większej samokontroli i samodyscypliny [26].

## 2.4. Epidemiologia (wskaźniki epidemiologiczne), cukrzyca z perspektywy zdrowia publicznego

### Epidemiologia (wskaźniki epidemiologiczne)

#### Chorobowość

Oceny epidemiologiczne częstości występowania cukrzycy różnią się w zależności od zastosowanych metod badania i charakterystyki badanej populacji [7].

Cukrzyca należy do chorób społecznych. Według danych Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (ang. *International Diabetes Federation*; IDF), w 1985 roku na cukrzycę chorowało 30 milionów ludzi, a statystyki z roku 1995 określały ilość chorych na cukrzycę na poziomie około 125 milionów. Szacunkowe obliczenia na rok 2025 zakładały możliwość przekroczenia 380 milionów, jednakże prognozy te okazały się mylne, gdyż nastąpił dramatyczny wzrost ilości zachorowań. W roku 2013 ilość osób chorujących na cukrzycę wynosiła na świecie 382 miliony, z czego aż około 90% (a nawet do 95% [64]) chorych stanowiły osoby z cukrzycą typu 2, co stanowiło 8,3% dorosłej populacji. Według przewidywań IDF, do roku 2030 ilość chorych na cukrzycę wzrośnie do 552 milionów [28].

Wskaźnik chorobowości (częstość występowania przypadków cukrzycy w ogólnej populacji) dla cukrzycy typu 2 w większości krajów obszaru cywilizacji zachodniej (Europa, Ameryka Północna, Australia, Nowa Zelandia) wynosi 2–6% [30], na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie) według danych WHO [7]. U osób powyżej 40 rż. wskaźnik chorobowości wynosi 5–10% [30]. Jednak należy zaznaczyć, że chorobowość cukrzycy zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, co odzwierciedla tendencję do rozpoznawania tego schorzenia w coraz młodszym wieku [7].

W Polsce pierwsze dane epidemiologiczne dla cukrzycy dotyczące większej populacji pochodzą z lat 60. Wtedy chorobowość w populacji Warszawy wynosiła 1,63%, a w populacji wiejskiej 0,93%. Niestety wskaźnik chorobowości dla cukrzycy również w Polsce wzrasta szybko i przypomina obraz epidemii. Wyniki wielośrodkowego ogólnopolskiego badania stanu zdrowia ludności w ramach programu WOBASZ, opublikowane w 2011 r., pokazują, że cukrzyca dotyczy 6,8% Polaków w wieku 20–74 lat. Jej występowanie zwiększa się wraz z wiekiem, u mężczyzn od 0,7% w wieku 20–29 lat do 16,3% w wieku powyżej 60 lat, a u kobiet od 0,5% w najmłodszej grupie do 17,8% w najstarszej grupie [30]. Według WHO chorobowość w Polsce wynosi 1,6–4,7%, średnio 3,5% [7].

Z najnowszych danych na rok 2013<sup>1</sup> na temat chorych na cukrzycę wynika, że leczeni stanowią 2,17 mln osób (1,22 mln kobiet oraz 0,96 mln mężczyzn), co stanowi 5,6% łącznej liczby mieszkańców Polski. Jest to 6,1% kobiet oraz 5,1% mężczyzn. Do tego należy doliczyć osoby chore na cukrzycę, ale nieświadome swojej choroby, które stanowią 26%, co daje liczbę 2,73 mln osób z cukrzycą w Polsce [31].

#### Zapadalność

Zapadalność na cukrzycę w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób na rok [7]. Według danych z 2013 roku (dane z badania NATPOL), roczny przyrost chorych na cukrzycę w Polsce wynosi 2,5% [29]. Dane NFZ na temat pacjentów leczonych insuliną wskazują, że w 2009 roku było ich 595 252, w 2010 – 613 700, a w 2011 – 627 971, co oznacza wzrost w ciągu dwóch lat o 5,5% – wynik ten jest zbliżony z opisanymi powyżej wnioskami z badania NATPOL [29]. Dokładne podanie wskaźnika zapadalności dla cukrzycy typu 2 ze względu na częste występowanie postaci bezobjawowej jest trudne. W 1995 r. w Warszawie wynosił on 118 na 100 tys. mieszkańców na rok, a w

<sup>1</sup> Liczbę ustalono na podstawie danych rozliczeniowych porad lekarskich oraz leków refundowanych. Wyniki badań zaprezentowali naukowcy z Komitetu Zdrowia Publicznego PAN.



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2*

2002 r. 158 na 100 tys. mieszkańców na rok. W Europie Zachodniej i USA jest on większy i wynosi 200–250 na 100 tys. mieszkańców na rok [30].

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem [64].

### Umieralność

Według Światowej Organizacji Zdrowia w roku 2012 cukrzyca spowodowała 1,5 mln zgonów, zajmując ósme miejsce wśród najczęstszych przyczyn śmierci [28]. Odsetek osób umierających rocznie z powodu cukrzycy stale rośnie – w Polsce jest to niemal 30 000 osób [29]. Na podstawie przeprowadzonej analizy retrospektywnej bazy danych NFZ 230 551 osób chorych na cukrzycę leczonych 2 lekami w ciągu okresu od 1 maja 2008 do 30 września 2014 roku stwierdzono, że zgony chorych w grupie leczonej insuliną i metforminą miały miejsce u 5,43/1000 pacjentolat; w grupie gliklazylu i metforminy u 4,83/1000 pacjentolat; w grupie glimepirydu i metforminy u 4,39/1000 pacjentolat; w grupie gliklazylu i insuliny u 9,42/1000 pacjentolat; w grupie glimepirydu i insuliny u 8,09/1000 pacjentolat [39].

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) [7].

### Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej zostały przedstawione w Analizie wpływu na budżet opracowanej przez Instytut Arcana w ramach Raportu HTA dla produktu leczniczego Vipidia® w rozważanym wskazaniu klinicznym [82].

W celu wyznaczenia populacji, w której wnioskowana technologia (preparat Vipidia®) może być zastosowana posłużono się danymi na temat stosowanych w Polsce rodzajów leczenia cukrzycy typu 2. Informacji na ten temat dostarczyły wyniki najnowszego polskiego doniesienia obrazującego stan opieki diabetologicznej w Polsce - pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce [88]. W związku z powyższym uznano, iż przedstawione w nim dane na temat stosowanych terapii przeciwcukrzycowych najlepiej odzwierciedlają aktualną polską praktykę leczenia cukrzycy typu 2.

### Cukrzyca z perspektywy zdrowia publicznego – obciążenie społeczno-ekonomiczne

Cukrzyca jest jedną z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych. Według szacunków Banku Światowego stanowi po chorobie niedokrwiennej serca, drugie pod względem wielkości, obciążenie ekonomiczne społeczeństwa. Nakłady te obejmują nie tylko koszty diagnostyki i leczenia cukrzycy, w tym leczenia jej powikłań, ale i koszty wynikające z przedwczesnego zaprzestania działalności zawodowej: niezdolności do pracy i w jej następstwie świadczenia rentowe, a także bezrobocie, które szczególnie dotkliwie dotyka osoby chorujące na cukrzycę [28], [32].

Wzrost liczby osób chorych na cukrzycę i leczenie powikłań u pacjentów już na nią chorujących skutkują także wzrostem kosztów leczenia i rehabilitacji, co powoduje dodatkowe istotne obciążenie budżetów państw. Według danych IDF wydatki związane z leczeniem cukrzycy na świecie stanowiły w 2012 roku 11% całego finansowania opieki zdrowotnej i wyniosły 471 mld dolarów. Całkowite wydatki opieki zdrowotnej na świecie na leczenie cukrzycy w 2015 roku wyniosły 673 miliardy dolarów. W roku 2040 wydatki te wzrosną do 802 miliardów dolarów [29][87]. Jednak realne koszty cukrzycy dla gospodarki są znacznie wyższe od danych prezentowanych przez oficjalne źródła. Wynika to z pośrednich kosztów choroby, do których zaliczamy między innymi koszty utraconej produktywności, renty, wydatki przeznaczane na zwolnienia lekarskie [28]. W Europie całkowite koszty cukrzycy szacowane są na poziomie 105,5 mld USD rocznie. 25% wydatków alokowane jest w monitorowanie poziomu

glukozy we krwi pacjentów, następnie 25% w leczenie kosztów powikłań, natomiast pozostałe 50% to suma reszty kosztów bezpośrednich (konsultacje lekarskie i pielęgniarskie, koszty hospitalizacji, sprzętu medycznego i leków) i pośrednich (spadek wydajności pracy, absencje) [29].

W Polsce w roku 2012 Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na leczenie cukrzycy wydał ponad 5,6 mld złotych, z czego ponad połowę tej kwoty stanowił koszt leczenia powikłań cukrzycy. Dalsze jej składowe to stanowiące prawie jedną trzecią – koszty utraconej produktywności w kwocie 1,6 mld zł, a także właściwe koszty leczenia cukrzycy, stanowiące 1,5 mld złotych [28].

Zdaniem ekspertów rosnące dramatycznie koszty leczenia cukrzycy i jej powikłań są nieosiągalne dla budżetów państw, w związku z czym zachęcają rządzących do przygotowania programów, których celem byłoby ograniczenie wzrostu nowych zachorowań oraz możliwie jak najwcześniejsze ich wykrywanie. Poprzez odpowiednią profilaktykę i propagowanie zdrowego trybu życia, a także zorganizowanie badań przesiewowych można skutecznie zapobiegać chorobie, a w przypadku wczesnego jej wykrycia zminimalizować lub nawet całkowicie wykluczyć skutki powikłań. Ponadto niezbędna jest inicjatywa intensywnej edukacji społecznej ze względów ekonomicznych i społecznych. Poprzez odpowiednią profilaktykę cukrzycy i propagowanie zdrowego trybu życia, a także zorganizowanie badań przesiewowych można skutecznie zapobiegać chorobie, a w przypadku wczesnego jej wykrycia zminimalizować lub nawet całkowicie wykluczyć skutki powikłań, co w zdecydowany sposób może ograniczyć wydatki systemów opieki zdrowotnej i poprawić sytuację budżetu państwa [28], [32].

## 2.5. Aktualne postępowanie medyczne (leczenie)

### Informacje ogólne

Leczenie cukrzycy wymaga zastosowania kilku metod równocześnie, obejmujących (zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 roku): 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 [7], [8].

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 sulfonilomocznika;
- **leki antyhiperglikemiczne:**
  - pochodne biguanidu (metformina);
  - inhibitory  $\alpha$ -glikozydazy (akarboza);
  - leki działające na układ inkretynowy: **inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (DDP-4)** [np. alogliptyna, wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna] oraz agoniści receptora GLP-1 (np. eksenatyd, liraglutyd) [7].

Kolejnym krokiem w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, w sytuacji nieskuteczności metod polegających na zmianie stylu życia i podawaniu jednego OAD, zaleca się stosowanie dwóch lub niekiedy trzech OAD [8], [33], [34], [35]. Podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania [8], [34], [35]. Połączenia OAD zalecane w praktyce klinicznej są następujące:

- w terapii skojarzonej dwulekowej:
  - metformina + pochodna sulfonilomocznika;
  - **metformina + lek inkretynowy** (agonista receptora GLP-1 lub **inhibitor DPP-4**) lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR- $\gamma$ ;
- w terapii skojarzonej trójlekowej:

- **metformina** (zawsze) i dwa inne leki o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), **inhibitory DPP-4**, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- $\gamma$  [7], [8].

Korzystne w leczeniu cukrzycy typu 2 jest skojarzenie OAD z insuliną. Taka forma terapii stanowi pomost między leczeniem doustnym a insulinoterapią [7]. Wskazaniem do insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu; glikemia  $\geq 300$  mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii) oraz nieskuteczność leków doustnych ( $HbA_{1c} > 7\%$  mimo intensyfikacji terapii behawioralnej) [8].

Z kolei wskazania do zmiany dotychczasowego sposobu leczenia hipoglikemizującego (z terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi, stosowanymi w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą receptora GLP-1) na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii są następujące kilkakrotne potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglikemii oraz nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii (takich jak: błędy dietetyczne, zbyt mała aktywność fizyczna, nieregularne przyjmowanie doustnych leków hipoglikemizujących (brak współpracy), infekcje, nieadekwatna dawka leków doustnych) [8].

Ciąża, cukrzyca typu LADA, cukrzyca związana z mukowiscydozą, a także życzenie pacjenta stanowią wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii. U pacjentów z cukrzycą LADA i nadwagą lub otyłością korzystne jest stosowanie metforminy w modelu skojarzonym z insulinoterapią [8].

Wskazaniami do czasowej insulinoterapii są:

- dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami (infekcja, uraz, kortykoterapia itp.);
- zabieg chirurgiczny;
- udar mózgu;
- zabieg przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej;
- ostry zespół wieńcowy;
- inne ostre schorzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej [8].

Zarówno **Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne** (ang. *American Diabetes Association*, ADA), **Europejskie Towarzystwo Badania Cukrzycy** (ang. *European Association for the Study of Diabetes*, EASD), jak i **Polskie Towarzystwo Diabetologiczne** (PTD), **zalecają leki działające na układ inkrzynowy** (agoniści receptora dla GLP-1 i **inhibitory dipeptydylopeptydazy, czyli DPP-4**) **jako leki drugiego rzutu w terapii cukrzycy typu 2** [8], [9], [35]. 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 inkrzynowych do metforminy w drugim etapie leczenia, albo dołączenie ich jako trzeciego leku do terapii dwoma OAD [8], [36].

Zastosowanie leków inkrzynowych 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 [36].

## Leczenie cukrzycy typu 2 w wybranych subpopulacjach

### Subpopulacja chorych w podeszłym wieku

W postępowaniu terapeutycznym w cukrzycy typu 2 osób w wieku podeszłym należy uwzględnić rokowanie. W populacji tej 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

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2*

rozpocząć od małych dawek ze względu na ryzyko hipoglikemii. Podawanie inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitora  $\alpha$ -glukozydazy (oraz agonistów PPAR- $\gamma$ , czy inhibitorów SGLT-2) nie ma żadnych przeciwwskazań dla osób >65 rż. 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. W cukrzycy typu 2 korzystne jest także kojarzenie insuliny i OAD, stanowiące etap przejściowy do pełnej insulinoterapii. Rozpoczynając lub modyfikując insulinoterapię, należy wybierać te preparaty, które charakteryzują się jak najmniejszym ryzykiem hipoglikemii [7], [8].

### **Subpopulacja chorych z niewydolnością nerek**

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 zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. Dodatkowo w wymienionej grupie pacjentów stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane [7], [8], [37].

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, jest dopuszczana w tej populacji pacjentów [38].

### **Cukrzyca rozpoznana podczas ciąży**

W postępowaniu terapeutycznym należy zacząć od diety cukrzycowej (dobowy dowóz energii zależy od BMI, aktywności fizycznej i okresu ciąży, dieta powinna zawierać 40–50% węglowodanów (z przewagą złożonych), 20–30% tłuszczów (w równych częściach nasyconych i nienasyconych) i 30% białka (1,3 g/kg mc./d). W sytuacji, gdy zastosowana diety po 5-7 dniach nie poskutkowała normoglikemią, należy zastosować intensywną insulinoterapię. OAD uważano za przeciwwskazane w przypadku omawianej populacji, jednak wykazano bezpieczeństwo i skuteczność metforminy (samej lub w skojarzeniu z insuliną) u kobiet z cukrzycą ciążową [7].

### Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i na świecie na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz towarzystwa naukowe (ogólnoświatowe, amerykańskie, kanadyjskie, szkockie i brytyjskie). Łącznie odnaleziono 6 wytycznych postępowania klinicznego, które zostały opublikowane w latach od 2010 do 2016.

**Tabela 3. Wytyczne praktyki klinicznej (polskie i zagraniczne) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2**

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego			
	Etap 1	Etap 2	Etap 3	Etap 4
	<b>Wytyczne polskie</b>			
	<p>Monoterapia: redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą.</p> <p>W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania można zastosować pochodne sulfonilomocznika lub inhibitory DPP-4, a także inhibitory SGLT-2 lub agonistę PPAR-γ. W takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.</p>	<p>Terapia doustna skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ;</li> <li>opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glikozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisci receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ.</li> </ul>	<p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej – insuliny NPH, analogu długodziałającego) się nadwadze.</p> <p>W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, wskazane jest stosowanie w modelu terapeutycznym leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ.</p>	<p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p>W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, wskazane jest stosowanie w modelu terapeutycznym leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ.</p>
<b>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) // 2016 [8]</b>				
				<p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego			
	Etap 1	Etap 2	Etap 3	Etap 4
	Wytyczne ograniczone			
	<p>Cptymalizacja stylu życia, która nie będzie wpływać na opóźnienie wdrożenia niezbędnej farmakoterapii, lecz będzie towarzyszyła na każdym etapie leczenia cukrzycy. Cel terapeutyczny zindywidualizowany: u pacjentów bez towarzyszących ciężkich chorób i w grupie niskiego ryzyka hipoglikemicznego HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%; u pacjentów z towarzyszącymi ciężkimi chorobami i w grupie ryzyka hipoglikemii HbA<sub>1c</sub> &gt;6,5%.</p>			
	<p>W monoterapii, jeśli wartość wyjściowa HbA<sub>1c</sub> wynosi poniżej 7,5%, rekomendowane są w kolejności: metformina (preferowana), agoniści GLP-1, SGLT-2i, DPP-4, tiazolidynodiony (stosować ostrożnie), inhibitory α-glukozydazy, pochodne sulfonlomocznika lub gliinidy (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).</p>	<p>W terapii skojarzonej dwulekowej (zalecanej u pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt; 7,5%) zaleca się podawanie metforminy w połączeniu z agonistą receptora GLP-1, inhibitorem SGLT-2 lub DPP-4, tiazolidynodionem (ostrożnie), insuliną bazalną (ostrożnie), kolesewelamem, bromokryptyną o szybkim uwalnianiu, inhibitorami alfa-glukozydazy oraz pochodną sulfonlomocznika lub gliinidem (ostrożnie). Inhibitory DPP-4 oraz agoniści receptora GLP-1 mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż gliinidy i pochodne sulfonlomocznika. Inhibitory DPP-4 nie powodują przyrostu masy ciała.</p>	<p>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 + gliinid; metformina + agonista GLP-1 + SFG; metformina + inhibitor DPP-4 + TZD; metformina + inhibitor DPP-4 + gliinid oraz metformina + inhibitor DPP-4 + SFG.</p>	<p>U pacjentów z HbA<sub>1c</sub> &gt;9% objawowych większą korzyść przyniesie dodana terapia insulinowa, a u bezobjawowych terapia dwu lub trzy-lekowa.</p>
<i>The American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)/ American College of Endocrinology (ACE) // 2016 [34]</i>	<p>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.</p>			

Organizacja/Rok [Referencja]	Etap 1	Etap 2	Etap 3	Etap 4
<p><i>The American Diabetic Association (ADA)/ 2016 [9]</i></p>	<p>Cel terapeutyczny u wielu dorosłych z cukrzycą to HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (53 mmol/mol) (A); u wybranych pacjentów niebędących 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, ograniczona 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).</p>	<p>W cukrzycy typu 2 zalecana metformina (jeśli nieprzeciwwskazana 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 OAD, 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).</p>	<p>W drugiej linii leczenia wprowadza się dwulekową terapię skojarzoną opartą o metforminę i jeden z leków: pochodna sulfonilomocznika, tiazolidynedion, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1 lub insulina bazalna.</p>	<p>W trójkątowej terapii stosuje się metforminę + pochodne sulfonilomocznika + (tiazolidynedion lub inhibitor DPP-4 lub SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1 lub insulinę) lub metforminę +tiazolidynedion+ (pochodna sulfonilomocznika lub inhibitor DPP-4 lub SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1 lub insulina) lub metformina + inhibitor DPP-4 + (pochodna sulfonilomocznika lub tiazolidynedion lub inhibitor SGLT-2 lub insulina) lub metformina + inhibitor SGLT-2 + (pochodna sulfonilomocznika lub tiazolidynedion lub inhibitor DPP-4 lub insulina) lub metformina + agonista receptora GLP-1 +(pochodna sulfonilomocznika lub tiazolidynedion lub insulina) lub metformina + insulina bazalna +(tiazolidynedion lub inhibitor DPP-4 lub SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1)</p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Etap 1	Etap 2	Etap 3	Etap 4
<p><b>Canadian Diabetes Association (CDA) // 2013 (2016 update) [40]</b></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 HbA<sub>1c</sub> &lt; 8,5% 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 HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,5%, 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 wiążąc 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 sulfonolomocznika, inhibitory SGLT-2, tiazolidynedion, 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>	<p>Zalecenia postępowania klinicznego</p>	<p>Etap 3</p>	<p>Etap 4</p>
<p><b>American Diabetic Association (ADA) // European Association for the Study of Diabetes (EASD) // 2015 [35]</b></p>	<p>Opóźć wprowadzenia zdrowego trybu życia w postaci: odpowiedniej diety, kontroli masy ciała i wzrostu aktywności fizycznej zgodnie z wytycznymi ADA i metforminy na początku przeciwcukrzycowej farmakoterapii doustnej.</p>	<p>W drugiej linii leczenia można wprowadzić dwulekową terapię skojarzoną opartą o metforminę i jeden z leków: inhibitor SGLT-2, pochodna sulfonolomocznika, tiazolidynedion, inhibitor DPP-4, agonista receptora GLP-1 lub insulina bazalna.</p>	<p>Zalecane kombinacje trzech leków polegają na dodaniu do skojarzenia metforminę +insulinę bazalną + insulinę posilkową lub agonista receptora GLP-1. Powyższe wytyczne rekomendują dołączanie do skojarzeń (1) MET+SFM: TZD, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1 lub insulinę, (2) MET+TZD: SFM lub inhibitor DPP-4 lub SGLT-2, lub agonista receptora GLP-1, lub insulinę (3) MET+inhibitor DPP-4: SFM lub TZD lub inhibitor SGLT-2 lub insulinę, (4) MET+inhibitor SGLT-2: SFM lub TZD lub inhibitor DPP-4 lub insulinę, (5) MET+GLP-1-RA: SFM lub TZD lub insulinę, (6) MET+insulina bazalna: TZD lub inhibitor DPP-4 lub SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1.</p>	<p>Etap 4</p>



Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego			
	Etap 1	Etap 2	Etap 3	Etap 4
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) /2015 [33]</b>	<p>Zaleca się modyfikację stylu życia (dieta, aktywność fizyczna, zmniejszenie masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu).</p> <p>Cel terapeutyczny to osiągnięcie poziomu glukozy HbA<sub>1c</sub> 6,5% poprzez zmianę stylu życia i dietę lub w skojarzeniu z jednorazową terapią niezwiązaną z hipoglikemią; u dorosłych leczonych lekami 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 wzmożyć poradę odnośnie diety, stylu życia i przestrzegania dyscypliny terapeutycznej oraz wspomóc pacjenta w celu osiągnięcia HbA<sub>1c</sub> 7% oraz zintensyfikować leczenie.</p>	<p>Jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca przy zastosowaniu metforminy zaleca się dołączenie: inhibitora DPP-4 lub pioglitazonu lub pochodnych sulfonolomocznika (leczenie drugiego rzutu).</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, witalagliptyna) w skojarzeniu z pochodną sulfonolomocznika lub pioglitazonem lub stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonolomocznika, 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 odpowiedniejsze może być stosowanie w skojarzeniu inhibitora SGLT-2.</p>	<p>W trzeciej linii leczenia zaleca się stosowanie skojarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metformina + inhibitor DPP-4+pochodna sulfonolomocznika lub -tiazolidynodion + metformina + pochodna sulfonolomocznika lub;</li> <li>- rozpozycie leczenia insulinowego (insulina NPH raz lub 2 x/d lub insulina NHP+insulina szybko działająca (bolus) zwłascza 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 OAD);</li> </ul>	<p>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 insuliny NPH niezależnie od poziomu HbA<sub>1c</sub> lub potrzeba pomocy przy iniekcji lub nieumiejętność wykonania iniekcji insuliny NPH;</p> <p>-GLP-1 + metformina + pochodna sulfonolomocznika - 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 insuliny jest przeciwwskazane.</p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Etap 1	Etap 2	Etap 3	Etap 4
		<b>Zalecenia postępowania klinicznego</b>		
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) /2010 (2013 update) [41]</i>	<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 HbA1c 7% (53 mmol/mol) u dorosłych z cukrzycą typu 2. W momencie diagnozy odpowiedni może być cel uzyskania HbA1c 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 sulfonolomocznika (zwykle dodany jako 3 linii lek u pacjentów u których nie osiągnięto kontroli glikemicznej w terapii dwulekowej; z metforminą i pochodną sulfonolomocznika) (A);</li> <li>Doustna terapia metforminą i pochodną sulfonolomocznika powinna być kontynuowana podczas rozpoczęcia terapii insulinowej w celu podtrzymania lub poprawy kontroli glikemicznej (A);</li> <li>W czasie rozpoczęcia 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 sulfonolomocznika powinno się stosować insulinę NPH raz dziennie (analogi insuliny bazalnej) powinno się rozważyć 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>			
<i>International Diabetes Federation (IDF)/ 2012 [42]</i>	<p>W I linii leczenia zaleca się rozpoczęcie terapii z metforminą (poza sytuacją, kiedy istnieją przeciwwskazania do jej stosowania). Inną opcją terapeutyczną obejmują pochodne sulfonolomocznika lub glinidy (podawane w celu szybkiego obniżenia stężenia glukozy oraz jeśli terapia MET jest przeciwwskazana), lub inhibitory α-glukozydazy (jeśli podawanie MET jest przeciwwskazane).</p>	<p>II linię leczenia wprowadza się w sytuacji braku osiągnięcia kontroli glikemii. Zaleca się wówczas dodanie sulfonolomocznika. Inne opcje obejmują dodanie metforminy (jeśli nie była użyta w pierwszej linii leczenia) a także inhibitorów α-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 lub tiazolidynodionu. Alternatywną opcją jest również zastosowanie szybko działających insulin.</p>	<p>III linia leczenia: jeśli nie da się osiągnąć celu leczenia w postaci kontroli glikemii, zaleca się rozpoczęcie terapii insuliną lub terapię OAD oraz zmianę stylu życia nie są w stanie utrzymać właściwej kontroli glikemii.</p>	<p>IV linia leczenia: rozpoczęcie intensywnej insulinoterapii, jeśli zoptymalizowana</p>

### 3. WYBÓR POPULACJI DOCELOWEJ

W tabeli poniżej omówiono szczegółowo wybór populacji docelowej.

Tabela 4. Wybór populacji docelowej

Wskazanie rejestracyjne (zgodnie z ChPL [4])	Komentarz	Wnioskowana populacja docelowa
Dorośli pacjenci (osoby w wieku powyżej 18 lat)	Nie określono do tej pory bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Vipidia® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 rż. W ramach populacji docelowej nie będzie zatem brana pod uwagę subpopulacja dzieci i młodzieży	
Osoby z cukrzycą typu 2	W ramach populacji docelowej nie będą brane pod uwagę osoby z innymi rodzajami cukrzycy (np. cukrzycą typu 1)	Dorośli pacjenci (>18 roku życia) z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciw cukrzycowych (stosowanych wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym) ze wskazaniem do insulinoterapii*, celem jej odsunięcia w czasie.
Osoby leczone w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii	W ramach rozpatrywanej populacji docelowej uwzględnione zostaną osoby, które były już wcześniej leczone OAD + dieta + wysiłek fizyczny, a u których leczenie to nie przyniosło pożądanego efektu klinicznego (niepowodzenie leczenia). Populacja docelowa obejmuje zatem leczenie II linii (terapia skojarzona) Populacja będzie obejmowała chorych ze wskazaniem do insulinoterapii, u których zastosowane leczenie (analizowane w ramach Raportu HTA) będzie miało na celu odsunięcie jej w czasie	Rozważanym leczeniem w populacji docelowej będzie skojarzenie (terapia dwulekowa) alogliptyny z metforminą (u chorych, u których stosowanie pochodnej sulfonylomocznika jest przeciwwskazane) lub z pochodną sulfonylomocznika (u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane).
Skojarzenie alogliptyny może obejmować jej połączenie w ramach terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dwulekowej z: metforminą, pochodną sulfonylomocznika, tiazolidynodionem lub insuliną;</li> <li>Trójlekowej z: metforminą, tiazolidynodionem lub insuliną</li> </ul>	Zgodnie z przyjętymi założeniami w ramach Raportu HTA dla produktu leczniczego Vipidia®, rozpatrywane będzie zastosowanie w populacji docelowej terapii dwulekowej: alogliptyna + metformina (pacjenci, u których stosowanie pochodnej sulfonylomocznika jest przeciwwskazane) oraz alogliptyna + pochodna sulfonylomocznika (pacjenci, u których stosowanie metformina jest przeciwwskazane) Skojarzenie alogliptyny z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy nie będzie obejmowało zatem terapii dodanej do insuliny lub tiazolidynodionu	Wnioskowana do objęcia refundacją populacja docelowa jest zatem węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym z ChPL, co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej leczenia chorych z cukrzycą typu 2

Zgodnie z ChLP Metformax 500 **przeciwwskazaniami do stosowania metforminy są:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy; niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min); ostre stany z ryzykiem zaburzeń zmiany czynności nerek takie, jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod; ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować hipoksję tkanek takie, jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał serca, wstrząs; niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm; karmienie piersią [67].

Zgodnie z ChLP Glimpepride Accord® **przeciwwskazaniami do stosowania pochodnej sulfonylomocznika są:** nadwrażliwość na pochodną sulfonylomocznika lub sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, cukrzyca insulinozależna, śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa, ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby [68].

**\*Kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:** a) niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu): glikemia  $\geq 300$  mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii; b) nieskuteczność leków doustnych (HbA1c > 7% mimo intensyfikacji terapii behawioralnej) [8].

## 4. INTERWENCJA OCENIANA

### 4.1. Informacje o interwencji ocenianej

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Vipidia® [4] została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Vipidia® Tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A10BH04 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu cukrzycy; inhibitory DPP-4
Substancja czynna	Alogliptyna (w postaci alogliptyny benzoesanu)
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Alogliptyna jest silnym i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4, który jest ponad 10 000-krotnie bardziej wybiórczy dla DPP-4 niż dla innych pokrewnych enzymów, w tym DPP-8 i DPP-9. DPP-4 jest głównym enzymem uczestniczącym w szybkim rozpadzie hormonów inkretynowych, peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. GLP-1) i GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy), które są wydzielane przez jelita, -a ich stężenie zwiększa się po spożyciu posiłku. GLP-1 i GIP zwiększają biosyntezę i wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki; ponadto GLP-1 hamuje wydzielanie glukagonu i wytwarzanie glukozy w wątrobie. Dlatego alogliptyna poprawia kontrolę glikemii za pośrednictwem mechanizmu glukozozależnego, w ramach którego następuję zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie stężeń glukagonu w przypadku dużego stężenia glukozy
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Produkt leczniczy Vipidia® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii
Wnioskowane wskazanie	Dorośli pacjenci (>18 roku życia) z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciw cukrzycowych (stosowanych wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym) ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie. Rozważanym leczeniem w populacji docelowej będzie skojarzenie (terapia dwulekowa) alogliptyny z metforminą (u chorych, u których stosowanie pochodnej sulfonamocznika jest przeciwwskazane) lub z pochodną sulfonamocznika (u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	Produkt leczniczy Vipidia® jest dostępny w mocach 25 mg, 12,5 mg i 6,25 mg, co umożliwiła stosowanie różnych schematów leczenia. <b>Dorośli (≥18 lat)</b> Zalecana dawka alogliptyny to jedna tabletkę 25 mg raz na dobę w leczeniu skojarzonym z metforminą, tiazolidynodionem, pochodną sulfonamocznika lub insuliną lub w terapii trójlekowej z metforminą i tiazolidynodionem lub insuliną. W przypadku stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą i/lub tiazolidynodionem dawka metforminy lub tiazolidynodionu powinna pozostać niezmienną i jednocześnie z nimi należy podawać produkt leczniczy Vipidia®. W przypadku stosowania alogliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonamocznika lub insuliną można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonamocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. Należy zachować ostrożność podczas stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem, ponieważ obserwowano zwiększone ryzyko hipoglikemii podczas stosowania takiej terapii trójlekowej. W przypadku wystąpienia hipoglikemii można rozważyć stosowanie mniejszej dawki tiazolidynodionu lub metforminy. Nie ustalono w pełni bezpieczeństwa stosowania i skuteczności alogliptyny stosowanej w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonamocznika
Sposób podawania	Podanie doustne. Produkt leczniczy Vipidia® należy przyjmować raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Jeśli dawka leku została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie wolno stosować podwójnej dawki w ciągu dob
Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów	<b>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</b> Dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjentów nie jest konieczne. Niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas dawkowania alogliptyny u pacjentów w podeszłym wieku, z uwagi na pogorszenie czynności nerek w tej grupie pacjentów <b>Zaburzenia czynności nerek</b> W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny > 50 do ≤ 80 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki alogliptyny. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) należy podawać połowę zalecanej dawki alogliptyny. W przypadku

Informacje	Dane
	<p>pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania, należy podawać jedną czwartą zalecanej dawki alogliptyny (6,25 mg raz na dobę). Alogliptynę można podawać bez względu na porę dializy. Doświadczenie związane ze stosowaniem u pacjentów wymagających dializowania nerek jest ograniczone. Nie przeprowadzono badań z alogliptyną u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia, należy przeprowadzać ocenę czynności nerek</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b> U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (od 5 do 9 punktów w skali Child-Pugh) nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie badano działania alogliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (&gt; 9 punktów w skali Child-Pugh) i dlatego nie zaleca się jej stosowania u tych pacjentów</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Vipidia® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych</p>
Równoczesne stosowanie dodatkowego leczenia	<p><b>Działanie innych produktów leczniczych na alogliptynę</b> Alogliptyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem i metabolizowana przez izoenzym cytochromu (CYP) P450 w nieznacznym stopniu. W związku z tym nie wykazano interakcji alogliptyny z inhibitorami CYP i nie przewiduje się ich wystąpienia. Ponadto, wyniki badań klinicznych dotyczących interakcji nie wykazują klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny produktów takich jak: gemfibrozyl (inhibitor CYP2C8/9), flukonazol (inhibitor CYP2C9), ketokonazol (inhibitor CYP3A4), cyklosporyna (inhibitor glikoproteiny P), wogliboza (inhibitor alfa glukozydazy), digoksyna, metformina, cymetydyna, pioglitazon i atorwastatyna</p> <p><b>Działanie alogliptyny na inne produkty lecznicze</b> Badania <i>in vitro</i> sugerują, że alogliptyna ani nie hamuje, ani nie indukuje izoenzymów CYP 450 w stężeniach występujących po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce 25 mg. W związku z tym nie wykazano i nie przewiduje się interakcji alogliptyny z substratami izoenzymów CYP 450. W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że alogliptyna nie była ani substratem, ani inhibitorem głównych transporterów związanych z usuwaniem leku przez nerki: organiczny transporter anionów-1, organiczny transporter anionów-3 lub organiczny transporter kationów-2 (ang. Organic cationic transporter-2, OCT2). Ponadto, dane z badań klinicznych nie sugerują interakcji z inhibitorami ani z substratami glikoproteiny P.</p> <p>W badaniach klinicznych alogliptyna nie wywierała klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę kofeiny, (R)-warfaryny, pioglitazonu, gliburydu, tolbutamidu, (S)-warfaryny, dekstrometofanu, atorwastatyny, midazolamu, doustnego środka antykoncepcyjnego (noretyndronu i etynyloestradiolu), digoksyny, feksofenadyny, metforminy lub cymetydyny, tym samym potwierdzając <i>in vivo</i> niewielką tendencję alogliptyny do interakcji z substratami CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glikoproteiny P i OCT2.</p> <p>U zdrowych ochotników alogliptyna, w przypadku równoczesnego podania z warfaryną, nie wywierała wpływu na wartość czasu protrombinowego ani na wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR).</p> <p><b>Leczenie alogliptyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi</b> Wyniki badań stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem (tiazolidynodion), woglibozą (inhibitor alfa-glukozydazy) i gliburydem (pochodna sulfonolamocznika) nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie, w tym reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy, po podaniu inhibitora DPP-4
Podmiot odpowiedzialny	Takeda Pharma A/S
Wnioskodawca	Takeda Polska Sp. z o. o.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/844/001-009, 028
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19 września 2013
Szczególne warunki dopuszczenia	Nie dotyczy
Status leku sierocznego (TAK/NIE)	Nie
Status refundacyjny w Polsce	Nierefundowany
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Apteczna

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – alogliptyny w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Vipidia®), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.07.2016r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 11.1.).

Na chwilę obecną (stan na dn. 18.07.2016 r.) zidentyfikowano **3 pozytywne rekomendacje finansowe** wydane przez szkockie *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, walijski *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* oraz francuski *Haute Autorité de Santé (HAS)* – wszystkie z 2014 roku.

**Tabela 6. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 18.07.2016r.]**

Organizacja	Kraj	Rekomendacja	Komentarz
<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT)</i>	Polska	Nie zidentyfikowano	-
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Australia	Nie zidentyfikowano	-
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Kanada	<b>Zidentyfikowano (2015 rok) [46]</b>	<b>Rekomendacja negatywna</b> (ograniczona liczba badań klinicznych, które porównywałyby alogliptynę z alternatywnymi dostępnymi formami leków kontrolujących poziom glikemii)
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Wielka Brytania	Nie zidentyfikowano	-
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Szkocja	<b>Zidentyfikowano (2014 rok) [43]</b>	<p><b>Wskazanie zbieżne z wnioskowanym</b></p> <p><b>Rekomendacja pozytywna:</b> w leczeniu dorosłych pacjentów, w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii. Rekomendacje dotyczą zastosowania alogliptyny w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.</p> <p><b>Dodatkowe</b></p> <p><b>Rekomendacja negatywna:</b> stosowanie alogliptyny w ramach monoterapii</p> <p><b>Rekomendacja negatywna:</b> Alogliptyna w terapii trójlekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem</p>
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Walia	<b>Zidentyfikowano (2014 rok) [44]</b>	<p><b>Wskazanie zbieżne z wnioskowanym</b></p> <p><b>Rekomendacja pozytywna:</b> w leczeniu dorosłych pacjentów, w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii. Rekomendacje dotyczą zastosowania alogliptyny w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.</p>
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Francja	<b>Zidentyfikowano (2014 rok) [45]</b>	<p><b>Wskazanie zbieżne z wnioskowanym</b></p> <p><b>Rekomendacja pozytywna:</b> w leczeniu dorosłych pacjentów, w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii. Rekomendacje dotyczą zastosowania alogliptyny w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.</p> <p><b>Dodatkowe</b></p>

Organizacja	Kraj	Rekomendacja	Komentarz
			<b>Rekomendacja pozytywna:</b> podanie alogliptyny w ramach terapii trójlekowej z metforminą i insuliną <b>Rekomendacja negatywna:</b> alogliptyna w terapii dwulekowej z insuliną <b>Rekomendacja negatywna:</b> Alogliptyna w terapii trójlekowej z metforminą i sulfonylomocznikiem
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Niemcy	Nie zidentyfikowano	-
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Szwecja	Nie zidentyfikowano	-

#### 4.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – alogliptyny w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Vipidia®), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmaceutyczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.07.2016r. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 11.2.).

W tabeli poniżej omówiono wydane decyzje refundacyjne dotyczące alogliptyny w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Vipidia®).

**Tabela 7. Omówienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla alogliptyny w postaci tabletek powlekanych (Vipidia®) - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 18.07.2016 r.**

Organizacja/ kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji
<i>Danish Medicines Agency (DMA)/ Dania</i>	<b>TAK (brak danych w zakresie procentowego poziomu refundacji) [65]</b>
<i>Medical Product Database (MPD)/ Finlandia</i>	<b>TAK, 40%</b> (refundacja podstawowa) [80]
	Refundacja specjalna 100% kosztów produktu minus koszt współpłacenia (€4,50 za każdy zakupiony produkt) dotyczy chorób takich jak cukrzyca
<i>Open Drug Database (ODD)/ Niemcy</i>	<b>TAK, 10%</b> [81]
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)/ Francja</i>	<b>TAK, 65%</b> [45]

Pozostałe z przeanalizowanych organizacji (BIL/MZ, NICE, TLV, AIF, MSOS, PHARMAC, PBS, HC) zajmujących się wydawaniem decyzji refundacyjnych nie wypowiedziały się w sprawie refundacji alogliptyny w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Vipidia®) w przedmiotowym wskazaniu.

## 5. INTERWENCJE OPCJONALNE - KOMPARATORY

### 5.1. Wprowadzenie do wyboru komparatora

#### Wstęp

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 efektywności klinicznej polega na porównaniu efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowych populacjach pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą 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]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest również opracowane przy uwzględnieniu aktualnego Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2], [3].

#### Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej

Ogólne zasady leczenia cukrzycy typu 2 (ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów dorosłych, u których produkty lecznicze obniżające stężenie glukozy w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii) omówiono w rozdziale 2.5. niniejszego opracowania.

Obok metod nefarmakologicznych (dieta, higieniczny tryb życia, kontrolowany wysiłek fizyczny), podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2 odgrywają doustne leki przeciwcukrzycowe. W sytuacji nieskuteczności metod polegających na zmianie stylu życia i podawaniu jednego OAD, zaleca się stosowanie dwóch lub niekiedy trzech OAD. Podstawową zasadą leczenia skojarzonego jest łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania. W terapii skojarzonej dwulekowej jest to metformina z pochodną sulfonylomocznika lub z lekiem inkretynowym, natomiast w terapii trójlekowej jest to zawsze metformina oraz dwa inne leki o różnych mechanizmach działania z grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), **inhibitory DPP-4**, agonści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- $\gamma$  [rozdział 2.5.].

#### Leki refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu

Obecnie ze środków publicznych w Polsce (stan na: listopad 2016 roku – obwieszczenie aktualne na dzień 1 listopada 2016 r.) finansowane są następujące substancje stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2:

- podawane we wstrzyknięciu:
  - **insulina glargine** – poziom odpłatności 30%;
  - **insulina detemir** – poziom odpłatności 30%;
  - **insulina ludzka, izofanowa (NPH)** – poziom odpłatności ryczałt;
  - **mieszanki insulinowe** – poziom odpłatności ryczałt;
  - **insulina posiłkowa (bolus) krótko-działające insuliny** – poziom odpłatności ryczałt;
  - **insulina ludzka, naturalna** – poziom odpłatności ryczałt;
- podawane doustnie:
  - **metformina** – poziom odpłatności ryczałt lub 30%;



- o pochodne sulfonamocznika (Gliclazidum, Glimepiridum, Glipizidum) – poziom odpłatności ryczałt;
- o inhibitory alfa-glukozydazy (Acarbosum – lek bardzo rzadko stosowany w polskiej praktyce) – poziom odpłatności 30% [47].

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi w pierwszej kolejności stosowana jest ludzka insulina średnio długo-działająca tj. insulina izofanowa. Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia. W grupie insulin bazowych poza insuliną izofanową wytyczne wymieniają również długodziałające analogi insulinowe (insulinę detemir i glargine), jednak ich zastosowanie dotyczy ograniczonych wskazań – ich zastosowanie obejmuje wcześniejsze leczenie insuliną izofanową [rozdział 2.5].

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i finansowanych obecnie ze środków publicznych w Polsce zostały przedstawione w Analizie ekonomicznej opracowanej przez Instytut Arcana w ramach Raportu HTA dla produktu leczniczego Vipidia® w rozważanym wskazaniu klinicznym [83].

**Leki z grupy inhibitorów DPP-4 stosowane w cukrzycy typu 2 oceniane przez AOTMiT (stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa)**

Ponieważ oceniana interwencja – alogliptyna, należy do grupy inhibitorów peptydazy dipeptydylowej, poniżej zebrano informacje dotyczące wszystkich leków z grupy inhibitorów DPP-4 stosowanych w cukrzycy typu 2 ocenianych do tej pory przez AOTMiT. W tabeli poniżej odniesiono się jedynie do najnowszych Rekomendacji Prezesa AOTMiT (jeśli nie są one dostępne uwzględniano Stanowiska Rady Przejrzystości) wydanych dla danego leku z grupy inhibitorów DPP-4.

**Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje AOTMiT dotyczące leków z grupy DPP-4**

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<b>SITAGLIPTYNA</b>		
<p><b>Sitagliptyna (Januvia®) oraz (Ristaben®) we wskazaniach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonamocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</li> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonamocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat)</li> </ul>	<p><b>Sitagliptyna (Januvia®)</b> Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 roku [48]</p> <p><b>Sitagliptyna (Ristaben®)</b> Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 roku [49]</p>	<p><b>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Januvia® (sitagliptyna) i Ristaben® we wnioskowanych wskazaniach w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</b></p> <p>W przypadku produktu leczniczego Januvia® Prezes Agencji wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta będą porównywalne do kosztów leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonamocznika.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p><b>Sitagliptyna/metformina (Ristfor®)</b> we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt;70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt;20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonamocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</li> <li>leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonamocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt;70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt;20 lat).</li> </ul>	<p>Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 roku [50]</p>	<p><b>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor® (sitagliptyna/metformina) w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</b></p> <p>Produkt leczniczy Ristfor® jest preparatem złożonym zawierającym sitagliptynę i metforminę. Metformina jest w leczeniu cukrzycy stosowana standardowo i refundowana od dawna. Sitagliptyna była pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji (uchwała z dnia 28 lipca 2014r.).</p>
<p><b>Sitagliptyna (Januvia®)</b> we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonamocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul>	<p><b>Sitagliptyna (Januvia®)</b> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 roku [51]</p> <p><b>Sitagliptyna (Xelevia®)</b> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r. [52]</p>	<p><b>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego produktów leczniczych Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonamocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.</b></p>
<b>SAKSAGLIPTYNA</b>		
<p><b>Saksagliptyna + metforminy chlorowodorek (Komboglyze®)</b> we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w dwulekowej terapii doustnej - kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;</li> <li>w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonamocznika - kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonamocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lubu chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i</li> </ul>	<p>Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. [53]</p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze®, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek we wnioskowanych wskazaniach.</b></p> <p>Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego.</p> <p>Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze ze środków publicznych.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.		
<p><b>Saksagliptyna (Onglyza®)</b> we wskazaniach w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> <li>• pochodnymi sulfonamocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonamocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</li> <li>• metforminą i pochodną sulfonamocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (MET i SU) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii</li> </ul>	Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. [54]	<b>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Onglyza® (Saksagliptyna) we wnioskowanych wskazaniach w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4 grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30% pod warunkiem znacznego obniżenia ceny.
<p><b>Saksagliptyna (Onglyza®)</b> we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie cukrzycy typu 2</li> </ul>	Stanowisko nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. [55]	<b>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne</b> zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego-go, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
<b>WILDAGLIPTYNA</b>		
<p><b>Wildagliptyna (Galvus®)</b> w dwu- i trzylekowej terapii doustnej we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie cukrzycy typu 2</li> </ul>	Rekomendacja nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. [56]	<b>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna) we wnioskowanych wskazaniach, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.
<p><b>Wildagliptyna + metforminy chlorowodorek (Eucreas®)</b> we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek,</li> <li>• w skojarzeniu z sulfonamocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów</li> </ul>	Rekomendacja nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. [57]	<b>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją</b> produktu leczniczego Eucreas® (wildagliptyna+metformina) we wnioskowanych wskazaniach w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkrety nowych podawanych doustnie.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika		
<b>Wildagliptyna + metforminy chlorowodorek (Eucreas®)</b> we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</li> </ul>	Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r. [58]	<b>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne</b> zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
<b>Wildagliptyna (Galvus®)</b> we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cukrzycy typu 2</li> </ul>	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r. [59]	<b>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne</b> zakwalifikowanie leku Galvus® w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
<b>LINAGLIPTYNA</b>		
<b>Linagliptyna (Trajenta®)</b> we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (skojarzenie z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika)</li> </ul>	Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. [60]	<b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Trajenta® (linagliptyna), we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.
<b>Linagliptyna (Trajenta®)</b> we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów</li> </ul>	Stanowisko RP nr 12/2012 z dnia 12 marca 2012 r. [61]	<b>Rada uznaje za niezasadne</b> zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta® (linagliptyna) we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.

### Leczenie najczęściej stosowane w praktyce klinicznej, najtańsze i najskuteczniejsze

W celu zidentyfikowania najczęściej stosowanego leczenia, najtańszego oraz najskuteczniejszego w leczeniu cukrzycy typu 2, przeglądnięto najnowsze Analizy Weryfikacyjne Agencji (AWA) dla leków należących do grupy DPP-4. Informacje stanowiące opinie ekspertów klinicznych przedstawione w najnowszych, dostępnych AWACH (zestawione zostały w tabeli poniżej).

**Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie leczenia najczęściej stosowanego w praktyce klinicznej, najtańszego i najskuteczniejszego w leczeniu cukrzycy typu 2**

Ekspert	AWA	Wskazanie z wniosku o refundację	Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej	Leczenie najtańsze	Leczenie najskuteczniejsze
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek		Wskazanie 1 – terapia dwulekowa SITA + MET u pacjentów po niepowodzeniu leczenia MET w monoterapii, z wysokim ryzykiem hipoglikemii i otyłością (BMI >35 kg/m <sup>2</sup> )	Brak	Brak	Brak
		Wskazanie 2 – terapia trójlekowa SITA + MET + SU u pacjentów po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną MET + SU	Insulinoterapia	Insulinoterapia	Insulinoterapia
Prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki	(A), (B), (C)	Wskazanie 1 – jw.	Insulina, pochodna tiazolidenodionowa lub akarbaza (jednak są rzadziej stosowane, po niepowodzeniu MET stosuje się SU)	Nie rozgraniczono wskazań: insulina, SU	Nie rozgraniczono wskazań: terapia insulin (jej wdrożenie wiąże się z podobnymi działaniami niepożądanymi jak w przypadku pochodnych sulfonilomocznika, jak również pogorszeniem jakości życia).
		Wskazanie 2 – jw.	Insulina, pochodna tiazolidenodionowa (rzadziej)		W przypadku inhibitorów DPP-4 w metaanalizach wykazano zbliżoną ich efektywność do SU. W przypadku inhibitorów DPP-4 brak jednak ryzyka hipoglikemii i narastania masy ciała.
Brak danych		Nie rozgraniczono wskazań	SU (50%), insulina bazalna (30%), inhibitor SGCT-2, pioglitazon, inhibitor DPP-4 (łącznie 1-3%)	MET + INS ludzka	MET + INS
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek	(D)	Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat Wskazanie 1 – SAKS jako składnik terapii dwulekowej (z MET lub SU, u chorych u których stosowanie MET jest nie właściwe) Wskazanie 2 – SAKS jako składnik terapii trójlekowej (z MET i SU)	Inne grupy doustnych leków hipoglikemizujących lub insulinoterapia	SU, MET, INS	Nie można mówić o najskuteczniejszej terapii ponieważ każda zajmuje inne miejsce w algorytmie leczenia cukrzycy
		Wskazanie 1 – jw.	Insulina, pochodna tiazolidenodionowa lub akarbaza (jednak są rzadziej stosowane, po niepowodzeniu MET stosuje się SU)	Nie rozgraniczono wskazań: insulina, SU	Nie rozgraniczono wskazań: terapia insulin (jej wdrożenie wiąże się z podobnymi działaniami niepożądanymi jak w przypadku pochodnych sulfonilomocznika, jak również pogorszeniem jakości życia).
Wskazanie 2 – jw.	Insulina, pochodna tiazolidenodionowa (rzadziej)				

Ekspert	AWA	Wskazanie z wniosku o refundację	Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej	Leczenie najtańsze	Leczenie najskuteczniejsze
					W przypadku inhibitorów DPP-4 w metaanalizach wykazano zbliżoną ich efektywność do SU. W przypadku inhibitorów DPP-4 brak jednak ryzyka hipoglikemii i narastania masy ciała.
Brak danych	(E), (F)	Leczenie cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu leczenia MET: Wskazanie 1 – WILD jako składnik terapii dwulekowej (dane zaczerpnięte jakiej) Wskazanie 2 – WILD jako składnik terapii trójlekowej (dane zaczerpnięte jakiej)	MET + SU, MET+ INS bazalnej lub insulinoterapia + MET, terapia trójlekowa (stosowana bardzo rzadko 5%)	SU, INS	INS ludzka
(A)	AWA	z 2014 r.	dla produktu leczniczego	Januvia®	(sitagliptyna)
				<a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/AWA/125_AWA_OT_4350_18_Januvia_cukrzyca_2014.07.18.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/AWA/125_AWA_OT_4350_18_Januvia_cukrzyca_2014.07.18.pdf</a>	[dostęp lipiec 2016r].
(B)	AWA	z 2014 r.	dla produktu leczniczego	Ristaben	(sitagliptyna)
				<a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/AWA/143_AWA_OT_4350_25_Ristaben_cukrzyca_2014.08.22.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/AWA/143_AWA_OT_4350_25_Ristaben_cukrzyca_2014.08.22.pdf</a>	[dostęp lipiec 2016r].
(C)	AWA	z 2014 r.	dla produktu leczniczego	Ristfor®	(sitagliptyna/metformina)
				<a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/142/AWA/142_AWA_OT_4350_24_Ristfor_cukrzyca_2014.08.22.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/142/AWA/142_AWA_OT_4350_24_Ristfor_cukrzyca_2014.08.22.pdf</a>	[dostęp lipiec 2016r].
(D)	AWA	z 2014 r.	dla produktu leczniczego	Galvus®	(wildagliptyna)
				<a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/AWA/120_AWA_OT_4350_16_ONGLYZA_saksagliptyna_cukrzyca_typu_2_2014.07.18.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/AWA/120_AWA_OT_4350_16_ONGLYZA_saksagliptyna_cukrzyca_typu_2_2014.07.18.pdf</a>	[dostęp lipiec 2016r].
(E)	AWA	z 2013 r.	dla produktu leczniczego	Galvus®	(wildagliptyna)
				<a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf</a>	[dostęp lipiec 2016r].
(F)	AWA	z 2013 r.	dla produktu leczniczego	Eucreas®	(wildagliptyna)
				<a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/253/AWA/253_AWA_OT_4350_21_Eucreas_cukrzyca_typu_2.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/253/AWA/253_AWA_OT_4350_21_Eucreas_cukrzyca_typu_2.pdf</a>	[dostęp lipiec 2016r].

## 5.2. Wybór komparatora

### ETAP 1 – Praktyka kliniczna (wytyczne praktyki klinicznej)

Zgodnie z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez PTD w 2016 r. w pierwszym etapie leczenia zalecane jest stosowanie metforminy. W przypadku nietolerancji metforminy można zastosować pochodne sulfonilomocznika (najczęściej stosowana opcja) lub niektórych inhibitorów DPP-4, a także inhibitory SGLT-2 lub agonistę PPAR-γ. Z kolei etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (terapia skojarzona) obejmuje:

- **opcja 2a** (terapia dwulekowa), która zakłada dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR-γ;
- **opcja 2b** (terapia trójlekowa), która zakłada stosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agoniści PPAR-γ [8].

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej. Zgodnie z wytycznymi PTD w pierwszej kolejności stosowana jest ludzka insulina średnio długo-działająca tj. insulina izofanowa. Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia. W grupie insuliny bazowych poza insuliną izofanową wytyczne wymieniają również długodziałające analogi insulinowe (insulinę detemir i glargine), jednak ich zastosowanie dotyczy ograniczonych wskazań – ich zastosowanie obejmuje wcześniejsze leczenie insuliną izofanową [patrz rozdział 2.5].

Zgodnie z wnioskowanym do objęcia refundacją wskazaniem, alogliptyna będzie stosowana u dorosłych pacjentów (>18 roku życia) z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych (stosowanych wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym) ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie. Rozważanym leczeniem w populacji docelowej będzie skojarzenie (terapia dwulekowa)

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

alogliptyny z innym lekiem doustnym: metforminą (u chorych, u których stosowanie pochodnej sulfonylomocznika jest przeciwwskazane) lub z pochodną sulfonylomocznika (u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane).

Warto również zaznaczyć, że **wnioskowana do objęcia refundacją populacja docelowa jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym z ChPL, co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej leczenia chorych z cukrzycą typu 2** (patrz rozdział 2.5. niniejszego opracowania).

Mając na uwadze powyższe do dalszych rozważań w zakresie adekwatnych komparatorów dla porównania z alogliptyną wybrano opcję 2b etapu II leczenia, ale u chorych, u których nie będzie można zastosować terapii trójlekowej z uwagi na przeciwwskazania do takiej kombinacji – są to jednak pacjenci, u których w normalnych okolicznościach leczenie takie zostałoby rozpoczęte. Terapia będzie stosowana u osób z dwóch grup, u których stosowanie:

- metforminy jest przeciwwskazane;
- pochodnej sulfonylomocznika jest przeciwwskazane.

Możliwe opcje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Potencjalne komparatory wybrane do dalszych rozważań (etap 1 – wytyczne praktyki klinicznej)**

Osoby, u których stosowanie metforminy dodanej do pochodnej sulfonylomocznika jest przeciwwskazane (interwencja wnioskowana: ALO + SU)	Osoby, u których stosowanie pochodnej sulfonylomocznika dodanej do metforminy jest przeciwwskazane (interwencja wnioskowana: ALO + MET)
Insulina bazowa ludzka + SU	Insulina bazowa ludzka + MET
Inny lek z grupy inhibitora DPP-4 + SU	Inny lek z grupy inhibitora DPP-4 + MET
Agonista receptora GLP-1 + SU	Agonista receptora GLP-1 + MET
Inhibitor SGLT-2 + SU	Inhibitor SGLT-2 + MET
Agonista PPAR-γ + SU	Agonista PPAR-γ + MET

## ETAP 2 – Refundacja ze środków publicznych w Polsce

Obecnie ze środków publicznych w Polsce (stan na: listopad 2016 roku) finansowane są następujące substancje stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2:

- insuliny (podanie przez wstrzyknięcie):
  - insulina ludzka, izofanowa (NPH);
  - insulina ludzka, naturalna;
  - mieszanki insulinowe;
  - insulina glargine;
  - insulina detemir;
  - insulina posiłkowa (bolus) krótko-działające insuliny;
- leki podawane doustnie:
  - metformina;
  - pochodne sulfonilomocznika (Gliclazidum, Glimepiridum, Glipizidum);
  - inhibitory alfa-glukozydazy (Acarbosum – lek bardzo rzadko stosowany w polskiej praktyce) [47].

## ETAP 3 – Ostateczny wybór adekwatnych komparatorów do porównania z interwencją wnioskowaną

Mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, **jako podstawowe komparatory do analiz HTA wybrano:**

- dla ocenianej interwencji tj. terapii dwulekowej ALO + MET uwzględnione zostanie porównanie z **insuliną bazową tj. insuliną izofanową stosowaną w skojarzeniu z metforminą (w przypadku pacjentów, u których stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane)**;
- dla ocenianej interwencji tj. terapii dwulekowej ALO + SU uwzględnione zostanie porównanie z **insuliną bazową tj. insuliną izofanową stosowaną w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (w przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane)**.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [2], [3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [1].

Naturalnym komparatorem dla alogliptyny w połączeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika (w zależności od rozważanej subpopulacji pacjentów) są również inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 stosowane w takich samych skojarzeniach. Jednak ze względu na brak refundacji ze środków publicznych w Polsce, na chwilę obecną nie stanowią one technologii alternatywnej. Mimo, to w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzona zostanie również **analiza dodatkowa** w oparciu o **porównanie alogliptyny** (jako terapii dwulekowej) z **innymi lekami z grupy inhibitorów DPP-4** (jako terapii dwulekowych) tj.:

- w przypadku pacjentów, u których stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane:
  - alogliptyna + metformina vs sitagliptyna + metformina;
  - alogliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina;
  - alogliptyna + metformina vs saksagliptyna + metformina;
  - alogliptyna + metformina vs linagliptyna + metformina;
- w przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane
  - alogliptyna + pochodna sulfonilomocznika vs sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika;
  - alogliptyna + pochodna sulfonilomocznika vs wildagliptyna + pochodna sulfonilomocznika;
  - alogliptyna + pochodna sulfonilomocznika vs saksagliptyna + pochodna sulfonilomocznika;
  - alogliptyna + pochodna sulfonilomocznika vs linagliptyna + pochodna sulfonilomocznika.



### 5.3. Podsumowanie wyboru komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie powyżej wskazanych terapii jako komparatorów do porównania z interwencją wnioskowaną w rozważanym wskazaniu klinicznym. Mając na uwadze, że w obu grupach tj. interwencji wnioskowanej i wybranego komparatora zostanie podana metformina lub pochodna sulfonilomocznika, w tabeli poniżej przedstawiono uzasadnienie w zakresie substancji, która będzie stosowana w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.

Tabela 11. Wybrane komparatory z uzasadnieniem

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie
Dorośli pacjenci (>18 roku życia) z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych (stosowanych wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym) ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie. Rozważanym leczeniem w populacji docelowej będzie skojarzenie (terapia dwulekowa) alogliptyny z metforminą (u chorych, u których stosowanie pochodnej sulfonilomocznika jest przeciwwskazane) lub z pochodną sulfonilomocznika (u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane)	<b>KOMPARATOR PODSTAWOWY</b> Insulina izofanowa (stosowana w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INS<sub>NPH</sub> zarejestrowana w Polsce do stosowania w podobnym wskazaniu [66];</li> <li>• INS<sub>NPH</sub> rekomendowana do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej (patrz rozdział 2.5); wskazana do stosowania jako opcja terapii skojarzonej (dwulekowej) w leczeniu cukrzycy typu 2 (jeśli jest stosowana dwulekowa terapia z wykorzystaniem insuliny to w pierwszej kolejności należy rozpocząć od INS<sub>NPH</sub>);</li> <li>• INS<sub>NPH</sub> zalecana do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych (patrz Tabela 9.);</li> <li>• INS (bez wskazania która) w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawana za: najtańszy, najskuteczniejszy lek w przedmiotowym wskazaniu (patrz Tabela 9.);</li> <li>• INS<sub>NPH</sub> refundowana ze środków publicznych w Polsce</li> </ul>
	<b>KOMPARATOR DODATKOWY</b> Inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 [sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna] (stosowane w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 zarejestrowane w Polsce do stosowania w podobnych wskazaniach [69], [70], [71], [72];</li> <li>• Inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 rekomendowane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej (patrz rozdział 2.5);</li> <li>• Należą do tej samej grupy leków co alogliptyna;</li> <li>• Mają identyczną drogę podania co alogliptyna;</li> <li>• Leki uzyskiwały pozytywną opinię AOTMiT w zakresie objęcia ich refundacją (patrz Tabela 8.)</li> </ul>

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [3]. Charakterystykę wybranych komparatorów wobec ocenianej interwencji przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

### 5.4. Charakterystyki interwencji opcjonalnych

#### Insulina izofanowa

Poniżej przedstawiono charakterystykę insuliny izofanowej na przykładzie ChPL Gensulin N® [66].

Tabela 12. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: insulina izofanowa [66]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Gensulin N 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A10AC01, Insulina o pośrednim czasie działania
Substancja czynna	Insulina ludzka (Insulinum humanum) izofanowa, otrzymywana metodą rekombinacji DNA <i>E. coli</i> .
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy. Ponadto, insuliny 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

Informacje	Dane
	<p>obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glikoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.</p>
<b>Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)</b>	<p>Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Cukrzyca u kobiet w ciąży.</p>
<b>Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Dawkowanie ustala lekarz zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta na insulinę. W cukrzycy typu 2 średnia dawka początkowa wynosi 0,2 j.m./kg masy ciała. Gensulin N należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane, można je także podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. Tych postaci insuliny nie można podawać dożylnie.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Gensulin N można stosować w intensywnej insulinoterapii jako insulinę zapewniającą wydzielanie podstawowe insuliny. Gensulin N można stosować w inicjalizacji insulinoterapii w typie 2 cukrzycy. Najczęstszym algorytmem jest jedno wstrzyknięcie na dobę w godzinach wieczornych. Podanie podskórne należy wykonać w okolicę brzucha, pośladki, udo lub górną część ramienia. Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień. Należy wykonywać wstrzyknięcia w różne miejsca w obszarze jednego regionu anatomicznego tak, aby to samo miejsce nie było wykorzystywane częściej niż około raz w miesiącu. Należy zwrócić uwagę, aby w trakcie podawania insuliny Gensulin N nie wprowadzić igły do naczynia krwionośnego. Po wstrzyknięciu insuliny nie należy masować miejsca iniekcji. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji. Preparat Gensulin N może być stosowany w leczeniu skojarzonym z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi np: metforminą lub glimepirydem.</p>
<b>Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów</b>	<p><b>Ciąża i laktacja</b>            U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) konieczne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Należy poinformować pacjentki chore na cukrzycę, że w przypadku zajścia w ciążę lub planowaniu ciąży powinny powiadomić o tym lekarza prowadzącego. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę konieczne jest dokładne kontrolowanie poziomu glukozy i ogólnego stanu zdrowia. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie zmniejsza się. U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią, może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i (lub) stosowanej diety, ponieważ w czasie laktacji zapotrzebowanie na insulinę jest mniejsze niż przed ciążą, a wyrównanie do pierwotnego zapotrzebowania następuje po 6-9 miesiącach.</p>
<b>Równoczesne stosowanie dodatkowego leczenia</b>	<p>Niektóre produkty lecznicze mogą zmieniać metabolizm glukozy. Lekarz powinien rozważyć możliwość wystąpienia interakcji i zapytać pacjenta o inne stosowane przez niego leki. Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, hormon wzrostu, danazol, β2-sympatykomimetyki (ritodryna, salbutamol, terbutalina), tiazydy oraz niacyna. Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory monoaminooksydazy), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), nieselektywne leki β-adrenolityczne i alkohol. Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć bądź zwiększyć pod wpływem analogów somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd).</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Hipoglikemia.            Nadwrażliwość na preparat Gensulin N lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba, że jest to częścią programu odczulania.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest przedstawiana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomu aktywności fizycznej. Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym (1/100 do &lt;1/10) działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te zwykle przemijają w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy miejscowe mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji. Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują bardzo rzadko (&lt;1/10 000), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, duszność, świszczący oddech, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i pocenie. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia. Nieliczne przypadki ciężkiej alergii na preparat Gensulin wymagają natychmiastowego leczenia. Może być konieczna zmiana insuliny lub odczulanie. Niezbyt często (1/1 000 do &lt;1/100) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<p>BIOTON S.A.</p>

Informacje	Dane
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Nr 8524
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	29.12.2000/21.11.2005 (re-rejestracja)/ 30.08.2007 (harmonizacja)/17.11.2009 (re-rejestracja)
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Nie
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany

## Metformina

Poniżej przedstawiono charakterystykę metforminy na przykładzie ChPL Metformax 500® [67].

Tabela 13. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: metformina [67]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	METFORMAX 500 tabletki
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A 10 BA 02, doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu
Substancja czynna	metformina chlorowodoru
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	<p>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.</p> <p>Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego: (1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy, (2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie, (3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.</p> <p>Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntezę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT).</p> <p>U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina 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.</p>
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>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.</p> <p>Metformax 500 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.</p> <p>Metformax 500 stosuje się w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.</p>
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p><b>Dorośli</b></p> <p><u>Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</u></p> <p>Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg chlorowodoru metforminy (1 tabletką) 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłku. Po 10-15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym. Maksymalna zalecana dawka metforminy wynosi 3 g na dobę. Jeśli jest planowana zamiana innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, należy przerwać podawanie poprzednio stosowanego leku i rozpocząć stosowanie metforminy w dawce podanej powyżej.</p> <p><u>Leczenie skojarzone z insuliną</u></p> <p>Produkt leczniczy Metformax 500 i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metforminę stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg (1 tabletką) od 2 do 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.</p>
Sposób podawania	Podanie doustne
Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów	<p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b></p> <p>Z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena czynności nerek.</p> <p><b>Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)</b></p> <p>W nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) Metformax 500 stosuje się zwykle w dawce 500 mg (1 tabletką) 2 razy na dobę.</p>
Równoczesne stosowanie dodatkowego leczenia	<p>Unikać spożywania leków zawierających alkohol w składzie.</p> <p><b>Środki kontrastujące zawierające jod</b></p>

Informacje	Dane
	<p>Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy i zwiększenia ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub w momencie wykonywania badania, i nie należy ponownie rozpoczynać leczenia przez 48 godzin po badaniu, i tylko po oznaczeniu parametrów czynnościowych nerek i potwierdzeniu, że są prawidłowe.</p> <p><b>Jednoczesne podanie wymagające zachowania środków ostrożności</b>            Produkty lecznicze wykazujące wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną takie, jak glukokortykoidy (podawane ogólnie lub miejscowo) oraz sympatykomimetyki. Może być wówczas wymagana częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy dostosować dawkę metforminy podczas skojarzonej terapii z takim lekiem.</p> <p>Leki moczopędne, a zwłaszcza diuretyki pętlowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej z uwagi na ich działanie zmniejszające czynność nerek.</p> <p>Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) 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.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Cukrzycowa kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy. Niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;60 ml/min). Ostre stany z ryzykiem zaburzeń zmiany czynności nerek takie, jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod. Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą powodować hipoksję tkanek takie, jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał serca, wstrząs. Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm. Karmienie piersią.</p>
Działania niepożądane	<p>W czasie leczenia metforminą mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych jest definiowana następująco: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>); często (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>); rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>); bardzo rzadko: (<math>&lt; 1/10\ 000</math>, w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).</p> <p><b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>            Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa; zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego stosowania metforminy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii u pacjentów z występującą niedokrwistością megaloblastyczną.</p> <p><b>Zaburzenia układu nerwowego</b>            Często: zaburzenia smaku.</p> <p><b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>            Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie, jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p><b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>            Bardzo rzadko: pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, ustępujące po zaprzestaniu leczenia metforminą.</p> <p><b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>            Bardzo rzadko: reakcje skórne takie, jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	R/1263
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	16.02.1983 r.; data przedłużenia pozwolenia: 14.06.2013r.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Nie
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany

### Pochodna sulfonylomocznika

W Polsce refundowane są 3 substancje czynne będące pochodnymi sulfonylomocznika: glimepiridum, gliclazidum, glipizidum. Poniżej przedstawiono charakterystykę pochodnej sulfonylomocznika na przykładzie ChPL Glimepiride Accord® [68].

Tabela 14. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: pochodna sulfonolomocznika [68]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Glimepiride Accord tabletki
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A10B B12; doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny: sulfonamidy, pochodne sulfonolomocznika
Substancja czynna	glimepiryd
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Glimepiryd jest substancją hipoglikemizującą, aktywną po podaniu doustnym, należącą do grupy pochodnych sulfonolomocznika. Może być stosowany w leczeniu cukrzycy. Glimepiryd działa przede wszystkim przez stymulowanie wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonolomocznika, działanie to polega na zwiększeniu wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd działa pozatrzustkowo, co prawdopodobnie dotyczy również innych pochodnych sulfonolomocznika.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Glimepiryd jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie określa się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi i w moczu. Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. Jeśli taka dawka zapewni dobrą kontrolę, należy zastosować ten sposób dawkowania w leczeniu podtrzymującym. Dla innych schematów dawkowania dostępne są odpowiednie wielkości dawek. W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać, na podstawie wyników kontroli glikemii; dawki należy podawać w odstępach wynoszących od 1 do 2 tygodni między kolejno wprowadzanymi dawkami, do uzyskania dawki 2, 3 lub 4 mg na dobę. Tylko w wyjątkowych przypadkach dawka glimepirydu większa niż 4 mg na dobę daje lepsze wyniki leczenia. Zalecana dawka maksymalna to 6 mg glimepirydu na dobę. U pacjentów, u których podczas stosowania maksymalnej dobowej dawki metforminy nie uzyskano odpowiedniej kontroli, można rozpocząć leczenie skojarzone z glimepirydem. Utrzymując dawkę metforminy, leczenie glimepirydem należy rozpocząć od małych dawek, które w zależności od pożądanego poziomu kontroli metabolicznej zwiększa się, aż do maksymalnej dawki dobowej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym. U pacjentów, u których podczas stosowania maksymalnej dobowej dawki glimepirydu nie uzyskano odpowiedniej kontroli, można w razie konieczności rozpocząć leczenie skojarzone z insuliną. Utrzymując dawkę glimepirydu, leczenie insuliną należy rozpocząć od małych dawek, które zwiększa się w zależności od pożądanego poziomu kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym. Zazwyczaj przyjęcie pojedynczej dawki dobowej glimepirydu jest wystarczające. Zaleca się przyjmowanie dawki leku na krótko przed lub w trakcie obfitego śniadania, a w razie, gdy pominięto śniadanie na krótko przed lub w trakcie pierwszego głównego posiłku. W przypadku pominięcia dawki, nie należy jej uzupełniać zwiększając kolejną dawkę. Jeśli po przyjęciu glimepirydu w dawce 1 mg na dobę u pacjenta wystąpi hipoglikemia, to znaczy, że można kontrolować glikemię za pomocą samej diety. W związku z tym, że poprawa kontroli cukrzycy wiąże się ze zwiększeniem wrażliwości tkanek na insulinę, w trakcie leczenia zapotrzebowanie na glimepiryd może się zmniejszyć. Dlatego, aby uniknąć wystąpienia hipoglikemii, we właściwym momencie należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia. Zmiana dawkowania może być również konieczna w przypadku zmiany masy ciała, trybu życia pacjenta lub innych czynników, które zwiększają ryzyko hipo- lub hiperglikemii.
Sposób podawania	Do podawania doustnego. Glimepiryd należy przyjmować na krótko przed lub w trakcie posiłku. W przypadku nieregularnego spożywania lub pomijania posiłków leczenie tabletkami Glimepiride Accord może prowadzić do hipoglikemii.
Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów	<b>Dzieci i młodzież</b> Brak danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Dane dotyczące stosowania glimepirydu w monoterapii u dzieci w wieku 8 do 17 lat są ograniczone. W przypadku jednoczesnego stosowania glimepirydu z niektórymi innymi produktami leczniczymi może wystąpić niepożądane zwiększenie lub zmniejszenie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Z tego względu, inne produkty lecznicze można stosować wyłącznie po konsultacji (lub z przepisem) lekarza.
Równoczesne stosowanie dodatkowego leczenia	Glimepiryd jest metabolizowany przez enzym cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na jego metabolizm wpływa równoczesne stosowanie induktorów (np. ryfampicyna) lub inhibitorów (np. flukonazol) CYP2C9. Wyniki badania in vivo dotyczącego interakcji, opisanego w literaturze, wskazują, że wartość AUC glimepirydu zwiększała się około dwukrotnie, gdy stosowano go jednocześnie z flukonazolem, jednym z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9. Interakcje opisuje się na podstawie badań ze stosowaniem glimepirydu oraz innych pochodnych sulfonolomocznika. Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, a w niektórych przypadkach hipoglikemia może na przykład wystąpić na skutek przyjmowania jednego z następujących leków: fenylbutazon, azapropazon i oksyfenbutazon; insulina i doustne produkty przeciwcukrzycowe, takie jak metformina; salicylany i kwas p-amino-salicylowy; steroidy

Informacje	Dane
	<p>anaboliczne i męskie hormony płciowe; chloramfenikol, niektóre sulfonamidy o długim działaniu, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna; leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny; fenfluramina; dyzopiramid; fibryny; inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE); fluoksetyna, inhibitory monoaminoooksydazy; allopuryinol, probenecyd, sulfipirazon; leki sympatykolityczne; cyklofosfamid, trofosfamid oraz ifosfamid; mikonazol, flukonazol; pentoksyfyllina (duże dawki pozajelitowo); trytokwalina.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Glimepiryd jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występują następujące objawy: nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonylomocznika lub sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, cukrzyca insulinozależna, śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa, ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby.</p> <p>W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana leku na insulinę.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Działania niepożądane z badań klinicznych zostały oparte na doświadczeniach z zastosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonylomocznika, zostały one podane poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często <math>\geq 1/10</math>; często <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>; niezbyt często <math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>; rzadko <math>\geq 1/10,000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>; bardzo rzadko <math>&lt; 1/10,000</math>; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p><b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  <b>Rzadko:</b> trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytopenia, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu produktu leczniczego. <b>Częstość nieznana:</b> ciężka małopłytkowość z liczbą płytek mniejszą niż 10 000 i płamica małopłytkowa.</p> <p><b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  <b>Bardzo rzadko:</b> leukoklastyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą przybrać postać ciężką, z dusznością, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi i czasem wstrząsem. Możliwe jest wystąpienie nadwrażliwości krzyżowej na pochodne sulfonylomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje.</p> <p><b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>  <b>Rzadko:</b> hipoglikemia. W większości przypadków reakcje hipoglikemiczne występują nagle, mogą mieć ciężką postać i przebieg, nie zawsze dają się łatwo wyrównać. Wystąpienie hipoglikemii zależy, podobnie jak w przypadku innych schematów leczenia hipoglikemizującego, od czynników indywidualnych, takich jak przyzwyczajenia dietetyczne oraz dawka.</p> <p><b>Zaburzenia oka</b>  <b>Częstość nieznana:</b> Szczególnie w początkowym okresie leczenia mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia, wynikające ze zmiany stężenia glukozy we krwi.</p> <p><b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>  <b>Bardzo rzadko:</b> nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i ból brzucha, prowadzące w rzadkich przypadkach do odstawienia leku.</p> <p><b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>  <b>Bardzo rzadko:</b> upośledzenie czynności wątroby (np. z cholestazą i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. <b>Częstość nieznana:</b> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.</p> <p><b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> <b>Częstość nieznana:</b> Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości ze strony skóry, których objawami są: świąd, wysypka, pokrzywka i nadwrażliwość na światło.</p> <p><b>Badania diagnostyczne</b>  <b>Bardzo rzadko:</b> zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Accord Healthcare
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	15701
<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	10.07.2009
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE
<b>Status refundacyjny w Polsce</b>	Refundowany

### Inne leki z grupy inhibitorów DPP-4

W Polsce oprócz alogliptynu wśród leków z grupy inhibitorów DPP-4 można wymienić również: sitagliptynę, wildagliptynę, saksagliptynę oraz linagliptynę. Leki te występują w formie produktów pojedynczych lub produktów złożonych zawierających metforminę. Poniżej przedstawiono charakterystyki pozostałych leków

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonamocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

z grupy inhibitorów DPP-4 na przykładach ChPL Januvia® (sitagliptyna) [69], Galvus® (wildagliptyna) [70], Onglyza® (saksagliptyna) [71], Trajenta® (linagliptyna) [72].

**Tabela 15. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: sitagliptyna [69]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Januvia® tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	kod ATC: A10BH01; inhibitor DPP-4
Substancja czynna	sitagliptyny fosforan jednowodny
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	<p>Januvia® należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego leku może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy peptyd insulintropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyt glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów. Sitagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w surowicy krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sitagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A1c (HbA1c) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Jako silny i wysoce selektywny inhibitor enzymu DPP-4, sitagliptyna nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9. Zahamowanie DPP-8 lub DPP-9, ale nie DPP-4, związane jest z działaniem toksycznym w przedklinicznych badaniach na modelach zwierzęcych oraz ze zmianą funkcji układu immunologicznego w warunkach <i>in vitro</i>.</p>
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Januvia® wskazana jest do stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy nie są wystarczające, aby odpowiednio kontrolować glikemię. W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, u których właściwe jest stosowanie agonistów receptora PPARγ (tj. tiazolidynedionu), Januvia® wskazana jest do stosowania w skojarzeniu z agonistą receptora PPARγ w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie agonisty receptora PPARγ nie są wystarczające, aby odpowiednio kontrolować glikemię.</p>
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Januvia® podawana jest raz na dobę w dawce 100 mg. Należy utrzymać dotychczasowe dawkowanie metforminy lub agonisty receptora PPARγ i jednocześnie stosować sitagliptynę. W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia. Produkt leczniczy Januvia® można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.</p>
Sposób podawania	Podanie doustne
Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów	<p><b>Pacjenci z niewydolnością nerek</b> U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 50 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki produktu leczniczego Januvia®. Doświadczenie z badań klinicznych związane ze stosowaniem produktu leczniczego Januvia® u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone. Z tego względu, stosowanie produktu leczniczego Januvia® w tej populacji pacjentów nie jest zalecane.</p> <p><b>Pacjenci z niewydolnością wątroby</b> U pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Januvia® z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b> Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania w zależności od wieku. Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, zatem należy zachować ostrożność.</p> <p><b>Dzieci</b></p>

Informacje	Dane
	<p>Januvia® nie jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p><b>Pacjenci z cukrzycą typu I lub z kwasicią ketonową w przebiegu cukrzycy</b>            Nie należy stosować produktu leczniczego Januvia® u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.</p> <p><b>Hipoglikemia</b>            W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Januvia® w monoterapii i sitagliptyny w leczeniu skojarzonym z metforminą lub pioglitazonem częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania sitagliptyny jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi wywołać hipoglikemię, takimi jak leki z grupy sulfonamocznika lub insulina.</p> <p><b>Niewydolność nerek</b>            Ze względu na ograniczone doświadczenie, pacjenci z niewydolnością nerek umiarkowaną do ciężkiej nie powinni być leczeni produktem leczniczym Januvia®.</p> <p><b>Ciąża</b>            Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Januvia® u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi nie należy stosować produktu leczniczego Januvia® w czasie ciąży.</p> <p><b>Laktacja</b>            Nie wiadomo, czy sitagliptyna przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że sitagliptyna przenika do mleka. Nie należy stosować produktu leczniczego Januvia® w okresie karmienia piersią.</p>
<p>Równoczesne stosowanie dodatkowego leczenia</p>	<p><b>Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptyne</b>            Dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie.</p> <p><b>Metformina:</b> 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.</p> <p><b>Cyklosporyna:</b> 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 Cmax 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.</p> <p>Badania w warunkach <i>in vitro</i> wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4, z współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, metabolizm, także przy udziale CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sitagliptyny w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub krańcowej niewydolności nerek. Z tej przyczyny istnieje możliwość, że silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku niewydolności nerek nie był oceniany w badaniach klinicznych.</p> <p>Badania transportu leku w warunkach <i>in vitro</i> wykazały, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych (ang. OAT3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach <i>in vitro</i> przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach <i>in vivo</i>.</p> <p>Dane z badań <i>in vitro</i> wskazują, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, simwastatyny, 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 <i>in vivo</i>. Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w surowicy krwi i w warunkach <i>in vivo</i> może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.</p> <p><b>Digoksyna:</b> Sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w surowicy krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z produktem leczniczym Januvia® 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.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>



Informacje	Dane
<p><b>Działania niepożądane</b></p>	<p><b><u>STOSOWANIE JEDNOCZEŚNIE Z METFORMINĄ</u></b> W trwającym 24 tygodnie badaniu z zastosowaniem sitagliptyny podawanej w dawce 100 mg jednocześnie z metforminą częstość występowania działań niepożądanych, uznanych za związane ze stosowaniem leku, u pacjentów leczonych z zastosowaniem połączenia sitagliptyna/metformina w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem połączenia placebo/metformina wynosiła odpowiednio 9,3% oraz 10,1%. Działania niepożądane, uznane za związane ze stosowaniem leku, występujące częściej (&gt; 0,2% i różnica &gt; 1 pacjent) u pacjentów leczonych sitagliptyną niż u pacjentów otrzymujących placebo są następujące: Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, &lt; 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000, &lt; 1/100); rzadko (≥ 1/10 000, &lt; 1/1000); i bardzo rzadko (&lt; 1/10 000).</p> <p><b><u>Zaburzenia układu nerwowego</u></b> Niezbyt często: nadmierna senność</p> <p><b><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></b> Często: nudności Niezbyt często: bóle w nadbrzuchu, biegunka</p> <p><b><u>Badania diagnostyczne</u></b> Niezbyt często: zmniejszenie stężenia glukozy we krwi W trwającym 1 rok badaniu z zastosowaniem sitagliptyny w dawce 100 mg jednocześnie z metforminą częstość występowania działań niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem leku u pacjentów leczonych połączeniem sitagliptyna/metformina w porównaniu z leczeniem połączeniem sulfonilomocznik/metformina wynosiła odpowiednio 14,5% oraz 30,3%. Łącznie, w trwających do 1 roku badaniach porównujących leczenie połączeniem sitagliptyna/metformina z leczeniem połączeniem sulfonilomocznik/metformina, odnotowano następujące działania niepożądane uznane za związane ze stosowaniem leku, występujące częściej (&gt; 0,2% i różnica &gt; 1 pacjent) u pacjentów otrzymujących sitagliptynę w dawce 100 mg niż u pacjentów otrzymujących sulfonilomocznik:</p> <p><b><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u></b> Niezbyt często: anoreksja</p> <p><b><u>Badania diagnostyczne</u></b> Niezbyt często: zmniejszenie masy ciała</p> <p><b><u>STOSOWANIE JEDNOCZEŚNIE Z AGONISTĄ RECEPTORA PPARγ (pioglitazon)</u></b> W trwającym 24 tygodnie badaniu z zastosowaniem sitagliptyny w dawce 100 mg w skojarzeniu z pioglitazonem częstość występowania działań niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem leku u pacjentów leczonych połączeniem sitagliptyna/pioglitazon w porównaniu z pacjentami leczonymi połączeniem placebo/pioglitazon wynosiła odpowiednio 9,1% oraz 9,0%. Odnotowano następujące działania niepożądane uznane za związane ze stosowaniem leku, występujące częściej (&gt; 0,2% i różnica &gt; 1 pacjent) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Januvia® niż u pacjentów otrzymujących placebo:</p> <p><b><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u></b> Często: hipoglikemia</p> <p><b><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></b> Często: wzdęcia</p> <p><b><u>Zaburzenia ogólne</u></b> Często: obrzęk obwodowy</p> <p>Ponadto, w badaniach trwających do 24 tygodni dotyczących porównania sitagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg z placebo, odnotowano działania niepożądane uznane za związane ze stosowaniem leku, występujące częściej (&gt; 0,2% i różnica &gt; 1 pacjent) u pacjentów leczonych sitagliptyną niż u pacjentów otrzymujących placebo: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia oraz zawroty głowy.</p> <p>Poza opisanymi powyżej działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku do działań niepożądanych zgłaszanych niezależnie od związku przyczynowego z podawanym lekiem, których częstość występowania wynosiła co najmniej 5% i które występowały w większości u pacjentów leczonych produktem leczniczym Januvia® należały zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Do dodatkowych działań niepożądanych zgłaszanych niezależnie od związku przyczynowego z podawanym lekiem, które występowały częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Januvia® (nie osiągając poziomu 5%, ale występując z częstością &gt; 0,5% większą w przypadku produktu leczniczego Januvia® niż tą w grupie kontrolnej) należały zapalenie kości i stawów i ból kończyn.</p> <p>W badaniach klinicznych obserwowano nieznaczne zwiększenie liczby białych krwinek (różnica w ilości białych krwinek wynosząca około 200 komórek/<math>\mu</math>l vs placebo; średnia wyjściowa liczba białych krwinek wynosiła około 6600 komórek/<math>\mu</math>l) spowodowane zwiększeniem liczby neutrofilów. Takie zjawisko obserwowano w większości badań, ale nie we wszystkich. Ta zmiana parametrów laboratoryjnych nie jest uznana za istotną klinicznie.</p> <p>W przypadku leczenia produktem leczniczym Januvia® nie obserwowano żadnych znamienych klinicznie zmian parametrów życiowych czy zapisu EKG (w tym dotyczących odstępu QTc).</p>
<p><b>Podmiot odpowiedzialny</b></p>	<p>Merck Sharp &amp; Dohme Ltd.</p>

Informacje	Dane
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/07/383/001 EU/1/07/383/002 EU/1/07/383/003 EU/1/07/383/004 EU/1/07/383/005 EU/1/07/383/006 EU/1/07/383/019 EU/1/07/383/020
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21 marzec 2007 r.; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 luty 2012 r.
Szczególne warunki dopuszczenia	Brak danych
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE
Status refundacyjny w Polsce	Nier refundowana

Tabela 16. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: wildagliptyna [70]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Galvus® tabletki
Kod ATC, grupa terapeutyczna	kod ATC: A10BH02; Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, inhibitory DPP-4
Substancja czynna	wildagliptyna
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo jak i po posiłku.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p><b>Wildagliptyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</b></p> <p><u>w monoterapii:</u> u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.</p> <p><u>w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</u> metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; sulfonylomocznikiem, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonylomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion.</p> <p><u>w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</u> sulfonylomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Wildagliptyna jest również wskazana do stosowania w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p><b>Dorośli</b></p> <p>W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem 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.</p> <p>Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem, 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.</p> <p>W przypadku stosowania w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonylomocznika.</p> <p>Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg.</p> <p>W razie pominięcia dawki leku Galvus®, należy ją przyjąć tak szybko jak tylko pacjent sobie o niej przypomni. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wildagliptyny w trzylekowej terapii doustnej – w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.</p>
Sposób podawania	Podanie doustne. Produkt leczniczy Galvus® można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.
Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów	<p><b>Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥65 lat)</b> Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b> Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-</p>

Informacje	Dane
	<p>stage renal disease – ESRD), zalecana dawka produktu leczniczego Galvus® to 50 mg raz na dobę.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b>            Nie należy stosować produktu leczniczego Galvus® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy górną granicę normy (ULN – ang. upper limit of normal).</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b>            Produkt leczniczy Galvus® nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (&lt; 18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Galvus® u dzieci i młodzieży (&lt; 18 lat). Nie ma dostępnych danych.</p>
Równoczesne stosowanie dodatkowego leczenia	<p>Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie podawanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.</p> <p><b>Stosowanie w skojarzeniu z pioglitazonem, metforminą i gliburidem</b>            Wyniki badań przeprowadzonych z tymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.</p> <p><b>Digoksyna (substrat Pgp), warfaryna (substrat CYP2C9)</b>            Badania kliniczne prowadzone u zdrowych ochotników nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych. Nie zostało to jednak ustalone w docelowej populacji.</p> <p><b>Stosowanie w skojarzeniu z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem lub symwastatyną</b>            Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, które podawano zdrowym ochotnikom. W badaniach tych nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.</p> <p><b>Skojarzenie z inhibitorami ACE</b>            U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE 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.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Działania niepożądane	<p>Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do &lt;1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100), rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000), bardzo rzadko (&lt;1/10 000), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.</p> <p><b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>            Często: Hipoglikemia</p> <p><b>Zaburzenia układu nerwowego</b>            Często: drżenie, ból głowy, zawroty głowy            Niezbyt często: zmęczenie</p> <p><b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>            Często: Nudności</p>
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/07/414/001-010 EU/1/07/414/018
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26 września 2007 r.; Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2012 r.
Szczególne warunki dopuszczenia	Brak danych
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE
Status refundacyjny w Polsce	Nier refundowana

Tabela 17. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: saksagliptyna [71]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Onglyza® tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	kod ATC: A10BH03; Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory DPP-4

Informacje	Dane
<b>Substancja czynna</b>	saksagliptyna (w postaci chlorowodoru)
<b>Mechanizm działania (na podstawie ChPL)</b>	<p><b>Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego</b></p> <p>Saksagliptyna jest bardzo silnym (Ki: 1,3nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4. Upacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP-4 przez 24 godziny. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP-4 spowodowało dwukrotnie do trzykrotnie zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie zależnej od stężenia glukozy odpowiedzi komórek betaco skutkowało zwiększeniem stężenia insuliny i peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, było związane z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi zwyżkami glikemii po doustnym podaniu glukozy lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprawia kontrolę glikemii przez zmniejszenie stężenia glukozy na czczo i po posiłku.</p>
<b>Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)</b>	<p>Produkt Onglyza® jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:</p> <p><b>w monoterapii:</b></p> <p>u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących wyłącznie dietę i wysiłek fizyczny, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;</p> <p><b>jako składnik dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</b></p> <p>metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <p>pochodnymi sulfonamocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonamocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</p> <p>tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tylko samego tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; u pacjentów, u których stosowanie tiazolidynodionu jest właściwe.</p> <p><b>jako składnik trójkowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</b></p> <p>metforminą i pochodnymi sulfonamocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonamocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><b>W terapii skojarzonej z insuliną</b> (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie tylko samej insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.</p>
<b>Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Zalecana dawka produktu Onglyza® to 5mg, raz na dobę. Podczas stosowania leku Onglyza® w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonamocznika, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonamocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w potrójnej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Tabletki można zażywać z posiłkiem lub bez posiłku, o każdej porze dnia. Tabletek nie wolno dzielić lub kruszyć. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Nie należy zażywać podwójnej dawki tego samego dnia.</p>
<b>Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów</b>	<p><b>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)</b></p> <p>Nie zaleca się dostosowania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta.</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</b></p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek dawka powinna być zmniejszona do 2,5 mg raz na dobę. Produktu Onglyza® nie zaleca się do stosowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease-ESRD) wymagających hemodializy. Dawka powinna zostać zmniejszona do 2,5 mg ze względu na obniżoną czynność nerek, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem terapii oraz, zgodnie ze standardową procedurą medyczną, systematycznie w trakcie stosowania produktu.</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</b></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania.</p> <p><b>Młodzież i dzieci</b></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Onglyza® u dzieci w wieku poniżej 18lat. Brak dostępnych danych.</p>
<b>Równoczesne stosowanie dodatkowego leczenia</b>	<p><b>Stosowanie z produktami leczniczymi powodującymi hipoglikemię</b></p> <p>Jak wiadomo, stosowanie sulfonamocznika i insuliny może powodować hipoglikemię. Dlatego, podczas jednoczesnego stosowania sulfonamocznika lub insuliny i produktu</p>

Informacje	Dane
	<p>Onglyza® może być konieczne zmniejszenie dawki sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.</p> <p><b>Reakcje nadwrażliwości</b></p> <p>Produktu Onglyza® nie wolno stosować u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów DPP-4.</p> <p><b>Stosowanie z lekami silnie indukującymi enzym CYP 3A4</b></p> <p>Stosowanie leków silnie indukujących enzym CYP 3A4 takich, jak karbamazepina, deksametazon, fenobarbital, fenytoina i ryfampicyna może zmniejszać działanie hipoglikemizujące produktu Onglyza®.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów DPP-4 w wywiadzie, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy.
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane zostały podane zgodnie zsystematyką układową i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako bardzo częsta (<math>\geq 1/10</math>), częsta (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), niezbyt częsta (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rzadka (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>), bardzo rzadka (<math>&lt; 1/10000</math>), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p><b>Często:</b> zakażenia górnych dróg oddechowych; zakażenia układu moczowego; zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit; zakażenia zatok nosa; uczucie zawrotów głowy; bóle głowy; bóle brzucha; biegunka; nudności; wymioty; wysypka; zmęczenie;</p> <p><b>Niezbyt często:</b> reakcje z nadwrażliwości; zapalenie trzustki; zapalenie skóry; świąd; pokrzywka;</p> <p><b>Rzadko:</b> reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny; obrzęk naczynioruchowy;</p> <p><b>Nieznana:</b> zaparcia.</p>
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/09/545/011-015
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1 października 2009 r.; Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2014 r.
Szczególne warunki dopuszczenia	Brak danych
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE
Status refundacyjny w Polsce	Nier refundowana

Tabela 18. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: linagliptyna [72]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Trajenta® tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	kod ATC: A10BH05; Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, inhibitory DPP-4
Substancja czynna	linagliptyna
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	<p>Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptydylopeptydaza 4, EC3.4.14.5) -enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy, ang. <i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>). Hormony te są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. Oba hormony inkretynowe biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Inkretyny są wydzielane przez cały dzień w niewielkim stężeniu podstawowym, ich stężenia rosną natychmiast po przyjęciu posiłku. GLP-1 oraz GIP zwiększają biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek beta trzustki w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu z komórek alfa trzustki, co powoduje zmniejszenie ilości glukozy uwalnianej z wątroby. Linagliptyna z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy. Linagliptyna wiąże się wybiórczo z DPP-4 oraz działa ponad 10 tysięcy razy bardziej wybiórczo w porównaniu z aktywnością DPP-8 lub DPP-9 w warunkach <i>in vitro</i>.</p>
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Produkt Trajenta® jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <p><b>stosowanie w monoterapii:</b></p> <p>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.</p> <p><b>stosowanie w terapii skojarzonej:</b></p>

Informacje	Dane
	<p>w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <p>w skojarzeniu z pochodną sulfonamocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych produktów leczniczych w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</p> <p>w skojarzeniu 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.</p>
<b>Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>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 sulfonamocznika lub z insuliną, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonamocznika lub insuliny.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Tabletki mogą być używane niezależnie od posiłków o każdej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy zażywać podwójnej dawki tego samego dnia.</p>
<b>Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów</b>	<p><b>Zaburzenia czynności nerek</b> Nie jest wymagane dostosowywanie dawki linagliptyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b> Badania farmakokinetyczne sugerują, że w przypadku zaburzenia czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki, jednakże brakuje doświadczeń klinicznych dotyczących takich pacjentów.</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b> Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku na podstawie wieku pacjenta. Jednakże, doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 80 lat jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt w tej grupie pacjentów.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności linagliptyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.</p>
<b>Równoczesne stosowanie dodatkowego leczenia</b>	<p><b>Wpływ linagliptyny na inne produkty lecznicze</b> W opisanych poniżej badaniach klinicznych linagliptyna nie oddziaływała w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę metforminy, gliburydu, symwastatyny, warfaryny, digoksyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych, co stanowi dowód <i>in vivo</i> na niewielką skłonność do powodowania interakcji produktu leczniczego z substratami CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glikoproteiną P oraz transporterem kationów organicznych (OCT, ang. organic cationic transporter).</p> <p><b>Metformina:</b> jednoczesne podawanie wielu dobowych dawek 10mg linagliptyny z 850mg metforminy (substratu OCT) nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metforminy u zdrowych ochotników. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem OCT.</p> <p><b>Pochodne sulfonamocznika:</b> jednoczesne podawanie wielu doustnych dawek 5mg linagliptyny z pojedynczą doustną dawką 1,75mg glibenklamidu (gliburydu) powodowało klinicznie nieistotne zmniejszenie o 14% wartości zarówno AUC jak i C<sub>max</sub> glibenklamidu. Glibenklamid jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 i dlatego dane te dodatkowo przemawiają za twierdzeniem, że linagliptyna nie jest inhibitorem CYP2C9. Nie należy oczekiwać znaczących klinicznie interakcji z innymi pochodnymi sulfonamocznika (np. z glibizydem, tolbutamidem i glimepirydem), które podobnie jak glibenklamid są eliminowane głównie przez CYP2C9.</p> <p><b>Digoksyna:</b> jednoczesne podawanie wielu dawek 5mg linagliptyny z wieloma dawkami 0,25mg digoksyny nie miało wpływu na farmakokinetykę digoksyny u zdrowych ochotników. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P w warunkach <i>in vivo</i>.</p> <p><b>Warfaryna:</b> podawanie wielu dobowych dawek 5mg linagliptyny nie powodowało zmiany farmakokinetyki S(-) lub R(+) warfaryny (substratu CYP2C9) podawanej w dawce pojedynczej.</p> <p><b>Symwastatyna:</b> podawanie wielu dobowych dawek linagliptyny miało minimalny wpływ na farmakokinetykę symwastatyny (wrażliwego substratu CYP3A4) w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników. Po podaniu dawki 10mg linagliptyny (większej od dawek terapeutycznych) jednocześnie z 40 mg symwastatyny na dobę codziennie przez 6 dni, wartość AUC symwastatyny w osoczu zwiększyła się o 34%, a wartość C<sub>max</sub> w osoczu o 10%.</p> <p><b>Doustne środki antykoncepcyjne:</b> jednoczesne podawanie 5mg linagliptyny nie powodowało zmian farmakokinetyki lewonorgestrelu ani etynyloestradiolu w stanie stacjonarnym.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Działania niepożądane zostały podane z bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania określano jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, &lt;1/10), niezbyt często (≥1/1000, &lt;1/100), rzadko (≥1/10000, &lt;1/1000), bardzo rzadko (&lt;1/10000) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p><b>Niezbyt często:</b> zapalenie nosa i gardła; kaszel; wysypka; zwiększona aktywność amylazy</p>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Informacje	Dane
	<p><b>Rzadko:</b> obrzęk naczynioruchowy; pokrzywka</p> <p><b>Częstość nieznaną:</b> nadwrażliwość (np. nadreaktywność oskrzeli); zapalenie trzustki; pemfigoid pęcherzowy</p>
Podmiot odpowiedzialny	Boehringer Ingelheim International GmbH
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/11/707/001 (10x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/002 (14x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/003 (28x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/004 (30x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/005 (56x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/006 (60x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/007 (84x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/008 (90x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/009 (98x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/010 (100x1tabletek)</p> <p>EU/1/11/707/011 (120x1tabletek)</p>
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	24 sierpnia 2011 r.
Szczególne warunki dopuszczenia	Brak danych
Status leku sierocego (TAK/NIE)	NIE
Status refundacyjny w Polsce	Nier refundowana

## 6. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], według których 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).

### Rozważane punkty końcowe

Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi *World Health Organisation* (WHO) [73], *American Diabetes Organisation* (ADA) [9] oraz *American College of Endocrinologist* (ACE) [34] ocena kontroli glikemicznej powinna być przeprowadzana poprzez pomiar poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Dodatkowo rozpatrywanymi punktami końcowymi służącymi do oceny skuteczności ocenianej interwencji są: poziom glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz poziom glukozy we krwi po posiłku (PPG, *postprandial glucose*). 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.

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. Jednak większość wiarygodnych publikacji opisujących efekty długoterminowych badań oparta jest właśnie na pomiarach surogatów, podczas gdy kliniczne punkty końcowe są nieznane lub niesprawdzone [74]. 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 [75]. Wyniki meta-analizy opisaną 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 [76].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 roku podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie stężeń glukozy zbliżonych do wartości prawidłowych. Niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczenie poziomu HbA1c. Odsetek HbA1c odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi i na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Cel leczenia cukrzycy stanowi także uzyskanie wartości docelowych w zakresie ciśnienia tętniczego, lipidogramu czy masy ciała [8].

W oparciu o materiały zamieszczone na stronach agencji EMA [77] 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



*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2*

akceptowanym parametrem, gdyż odzwierciedla całkowitą oraz długofalową kontrolę cukrzycy. Jako użyteczne, punkty końcowe uwzględniono także poziom FPG i PPG lub inne klinicznie istotne punkty końcowe. W przeciwieństwie do powikłań makronaczyniowych, związek pomiędzy osiągnięciem kontroli glikemicznej, a powikłaniami mikronaczyniowymi (nefropatia cukrzycowa, neuropatia, retinopatia) jest relatywnie dobrze udokumentowany [78]. Ocena poziomu FPG jest adekwatna, w szczególności w badaniach o krótkim okresie obserwacji (do 8 tygodni), gdzie posługiwanie się poziomem HbA<sub>1c</sub> może okazać się nieadekwatne [77].

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

### **Wybrane punkty końcowe i okres obserwacji**

Uwzględniając m.in. cytowane powyżej wytyczne, do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej porównującej alogliptynę (terapia dwulekowa z MET lub SU) z insuliną izofanową (terapia dwulekowa z MET lub SU) wybrano następujące punkty końcowe oceniające:

- skuteczność kliniczną:
  - kontrola glikemiczna mierzona HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana) – średnia zmiana względem wartości początkowych;
  - kontrola glikemiczna mierzona FPG (zmiana poziom glukozy na czczo) i PPG (zmiana poziomu glukozy po posiłku);
  - zmiana masy ciała/BMI;
  - zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL, LDL
- bezpieczeństwo – ryzyko wystąpienia:
  - zgonu;
  - epizodu hipoglikemii (ciężkie epizody oraz epizody inne niż ciężkie);
  - zdarzenia niepożądanego (ogółem, ciężkich, poważnych, klinicznie istotnych, związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia);
  - rezygnacji z leczenia;
  - powikłania sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego.

Mając na uwadze, że w przypadku dodatkowego porównania alogliptyny z innymi lekami z grupy inhibitorów DPP-4 planowane jest przeprowadzenie analizy sieciowej w jej ramach przygotowane zostaną odrębne sieci dla następujących punktów końcowych, które są wystarczające do oceny leków z tej grupy:

- średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowej;
- odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> ≤7%;
- zmiana (redukcja) FPG [mmol/l];
- zmiana BMI [kg/m<sup>2</sup>];
- zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl];
- zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl];
- zmiana poziomu LDL [mg/dl];
- zmiana poziomu HDL [mg/dl];
- hipoglikemie ogółem;
- ciężkie hipoglikemie;
- hipoglikemie inne niż ciężkie.

Dodatkowo w ramach analizy sieciowej (w miarę dostępności danych w badaniach klinicznych) uwzględnione zostaną również takie punkty końcowe jak: śmiertelność (zgony) oraz powikłania sercowo-naczyniowe ogółem (o ile zostaną zidentyfikowane w badaniach dla ocenianej interwencji).

Należy zaznaczyć, że wskazane ostatecznie punkty końcowe do porównania alogliptyny z wybranymi komparatorami (refundowanymi – głównymi i nier refundowanymi – dodatkowymi) w dużej części stanowią

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2*

surowaty, które mają udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi i korelują z ryzykiem powikłań cukrzycy. U chorych na cukrzycę typu 2 istnieje bezpośrednia zależność między kontrolą glikemii, ocenianą poprzez odsetek HbA<sub>1c</sub>, a ryzykiem wystąpienia powikłań makro- i mikronaczyniowych. Im bardziej skuteczna kontrola glikemii, tym mniejsze zagrożenie tymi powikłaniami [84], [85].

## 7. TYP BADAŃ

W pierwszej kolejności w ramach analizy głównej przeprowadzony zostanie przegląd medycznych baz danych pod kątem opublikowanych badań wtórnych tj. innych przeglądów systematycznych, metaanaliz czy raportów HTA dla interwencji ocenianej (alogliptyna + metformina i/lub alogliptyna + pochodna sulfonylomocznika) w przedmiotowym wskazaniu.

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

Włączeniu do dodatkowej analizy bezpieczeństwa podlegały będą również (jeśli będą dostępne):

- dane z ChPL Vipidia®;
- dane z raportów dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez: EMA, FDA, URPL.

Warto również zaznaczyć, że włączeniu do przeglądu systematycznego (analizy efektywności klinicznej) podlegać będą zarówno badania opublikowane, jak i nieopublikowane (te ostatnie pod warunkiem, iż ich uwzględnienie będzie zasadne dla oceny ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu klinicznym).

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

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

Tabela 19. Podsumowanie - schemat PICOS

<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci (&gt;18 roku życia) z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych (stosowanych wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym) ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie.</p> <p>Wnioskowana do objęcia refundacją populacja docelowa jest zatem węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym z ChPL, co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej leczenia chorych z cukrzycą typu 2.</p>
<b>Interwencje</b>	<p><b>Alogliptyna + metformina</b> (w przypadku pacjentów, u których stosowanie pochodnych sulfonamocznika jest przeciwwskazane)</p> <p><b>Alogliptyna + pochodna sulfonamocznika</b> (w przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane)</p>
<b>Komparatory</b>	<p><b>Komparatory główne – refundowane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>insulina izofanowa + metformina</b> (w przypadku pacjentów, u których stosowanie pochodnych sulfonamocznika jest przeciwwskazane);</li> <li>• <b>insulina izofanowa + pochodna sulfonamocznika</b> (w przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane).</li> </ul> <p><b>Komparatory dodatkowe – inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 (nierefundowane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku pacjentów, u których stosowanie pochodnych sulfonamocznika jest przeciwwskazane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sitagliptyna + metformina;</li> <li>○ wildagliptyna + metformina;</li> <li>○ saksagliptyna + metformina;</li> <li>○ linagliptyna + metformina;</li> </ul> </li> <li>• w przypadku pacjentów, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sitagliptyna + pochodna sulfonamocznika;</li> <li>○ wildagliptyna + pochodna sulfonamocznika;</li> <li>○ saksagliptyna + pochodna sulfonamocznika;</li> <li>○ linagliptyna + pochodna sulfonamocznika.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola glikemiczna mierzona HbA1c (hemoglobina glikowana) – średnia zmiana względem wartości początkowych*;</li> <li>• Kontrola glikemiczna mierzona FPG (zmiana poziomu glukozy na czczo) i PPG (zmiana poziomu glukozy po posiłku);</li> <li>• Końcowa dobowo dawka insuliny;</li> <li>• Zmiana masy ciała*;</li> <li>• Satysfakcja z leczenia;</li> <li>• Jakość życia.</li> </ul> <p>(*Punkty końcowe, które będą oceniane w ramach analizy sieciowej ALO z innymi lekami z grupy inhibitorów DPP-4)</p>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony*;</li> <li>• Epizody hipoglikemii (łagodne i ciężkie epizody)*;</li> <li>• Zdarzenia niepożądanego (ogółem*, ciężkich*, poważnych, klinicznie istotnych, związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia)*;</li> <li>• Rezygnacji z leczenia;</li> <li>• Powikłania sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego*.</li> </ul>
<b>Typ badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W ramach analizy głównej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) – jeśli są dostępne;</li> <li>○ pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT);</li> </ul> </li> <li>• W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa (jeśli dostępne): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dane z: ChPL, EMA, FDA, URPL.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne przeprowadzone na ludziach;</li> <li>• Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/ raportów badań klinicznych nadesłanych przez Zamawiającego;</li> <li>• Badania nieopublikowane (dane ze stron rejestrów badań klinicznych);</li> <li>• Publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim czy niemieckim.</li> </ul>

## 9. 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 (ChPL) dla produktu leczniczego Vipidia®.
5. Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy. Raport Grupy Konsultacyjnej WHO 1999. <http://www.mp.pl/artykuly/1161,definicja-rozpoznawanie-i-klasyfikacja-cukrzycyraport-grupy-konsultacyjnej-who-1999> [dostęp: lipiec 2016r.].
6. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych 2008 <http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf> [dostęp: lipiec 2016r.].
7. Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015 s. 1421-1462.
8. PTD. Diabetologia kliniczna. Dawna Diabetologia Praktyczna 2016; 5 supp.A. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. [dostęp do wersji drukowanej]
9. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2016; 39, sup. 1.
10. WHO, Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus, 2006.
11. DeFronzo RA. Od triumwiratu do złowieszczonego oktetu: nowy model leczenia cukrzycy typu 2. Diabetologia Praktyczna 2009; tom 10(3):106-34.
12. Sieradzki J, Cukrzyca, tom I, wyd. I, Via Medica, Gdańsk 2007. [dostęp do wersji drukowanej]
13. Kluczowe kryteria rozpoznania cukrzycy wg PTD (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) <http://www.ukladaniediety.pl/kacik-wiedzy/zdrowie/kluczowe-kryteria-rozpoznania-cukrzycy-wg-ptd-polskiego-towarzystwa-diabetologicznego> [dostęp: lipiec 2016r.].
14. Korzeniowska K, Jabłeczka A, Cukrzyca (część I), Farmacja Współczesna, 2008; 1: 231-235. [dostęp do wersji drukowanej]
15. Zasady postępowania w cukrzycy, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2011, Wydawnictwo „AKTIS”, Łódź 2011.
16. Kutra B. Cukrzyca typu 2. Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891,cukrzyca-typu-2> [dostęp: lipiec 2016r.].
17. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), [www.ngsp.org](http://www.ngsp.org) [dostęp: lipiec 2016r.].
18. Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. Przew Lek 2009; 1: 14-21.
19. Mrowicka M. Znaczenie zaburzeń układu prooksydacyjno-antyoksydacyjnego dla etiopatologii cukrzycy. Postępy Hig Med Dosw. (online), 2011; 65: 534-541.
20. Powikłania cukrzycowe. Portal Cukrzyca Polska. <http://cukrzycapolska.pl/powiklania-cukrzycowe/> [dostęp: lipiec 2016r.].
21. Herold G. i wsp. Medycyna wewnętrzna, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2006.
22. Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? Choroby Serca i Naczyń 2010; 7(3):118-25.
23. Czech A., Tatorń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych – dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2 - „Inertia Preventiva”. Medycyna Metaboliczna 2010; 14(1): 43-8).
24. Kozek E. Znaczenie rokownicze kontroli glikemii w ostrych zespołach wieńcowych u chorych na cukrzycę. Portal: Diabetologia online.pl [http://diabetologiaonline.pl/lekarz\\_diabeto\\_adoz\\_info\\_83.html](http://diabetologiaonline.pl/lekarz_diabeto_adoz_info_83.html) [dostęp: lipiec 2016r.].
25. Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. Medycyna Praktyczna 2004; 1:129-37.
26. Pufal J., Gierach M., Pufal M., Bronisz A., Kiełbasa L., Junik R. Wpływ czynników społeczno-demograficznych i klinicznych na jakość życia chorych na cukrzycę typu 2. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna 2004; 4(2): 137-143.
27. Motyka H., Stanisław-Wallis K. Wybrane determinanty jakości życia w cukrzycy. Nowa Medycyna 2013; 3: 115-123. <http://www.czytelniamedyczna.pl/4636,wybrane-determinanty-jakosci-zycia-w-cukrzycy.html> [dostęp: lipiec 2016r.].
28. Drągowski P., Czyżewska U., Cekała E., Lange P., Zadykowicz R. Sójka A., Brzezińska J. Cukrzyca jako problem społeczny i ekonomiczny. Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu 2014; 2(39): 163-166.
29. Niebieska Księga Cukrzycy. Warszawa 2013. [http://koalicia-cukrzyca.pl/docs/blue\\_paper\\_raport\\_cukrzyca\\_to.pdf.pdf](http://koalicia-cukrzyca.pl/docs/blue_paper_raport_cukrzyca_to.pdf.pdf) [dostęp: lipiec 2016r.].
30. Wójcik R. Cukrzyca jako choroba społeczna i cywilizacyjna. Rozdział 1 z książki Pielęgniarstwo diabetologiczne. Red. nau. Alicja Szewczyk. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2013.
31. <http://mojacukrzyca.pl/dane-o-cukrzycy-w-polsce/> [dostęp: lipiec 2016r.].

32. [Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Pracuj z Cukrzyca. Karta Praw i Obowiązków Pracodawcy i Pracownika.](https://cukrzyca.info.pl/layout/set/print/o_ptd/pracuj_z_cukrzyca) [https://cukrzyca.info.pl/layout/set/print/o\\_ptd/pracuj\\_z\\_cukrzyca](https://cukrzyca.info.pl/layout/set/print/o_ptd/pracuj_z_cukrzyca) [dostęp: lipiec 2016r.].
33. National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults- management. NG28 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-Recommendations#blood-glucose-management-2> [dostęp: lipiec 2016r.].
34. 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).
35. 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.
36. Górska-Ciebiada M, Ciebiada M, Barylski M, Loba J, Leki działające na układ inkretynowy w terapii cukrzycy typu 2, *Geriatrics* 2010; 4: 274-278.
37. Filipek B, Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy, *Farm Pol*, 2009, 65(6): 425-438.
38. 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.
39. Czeleko T, Śliwczyński A, Karnafel W. Ocena wpływu skojarzonego leczenia przeciwcukrzycowego na chorobowość i ogólną umieralność z powodu nowotworów złośliwych w populacji osób z cukrzycą w Polsce. Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotycząca populacji 230 551 osób z cukrzycą w okresie 2008-2014. *Medycyna Metaboliczna* 2016; tom XX, nr 2.
40. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Canadian Journal of Diabetes* 2016.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. SIGN 2010. Updates 2013.
42. International Diabetes Federation, Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012
43. SMC, [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alogliptin\\_Vipidia\\_Resubmission\\_FINAL\\_August\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alogliptin_Vipidia_Resubmission_FINAL_August_2014_for_website.pdf) [dostęp: lipiec 2016r.].
44. AWMSG, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/857> [dostęp: lipiec 2016r.].
45. HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/vipidia\\_version\\_anglaise\\_ct13552.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/vipidia_version_anglaise_ct13552.pdf) [dostęp: lipiec 2016r.].
46. CADTH, [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0368\\_Nesina\\_Jan-19-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0368_Nesina_Jan-19-15.pdf) [dostęp: lipiec 2016r.].
47. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualne na dzień 1 listopada 2016 r. <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/10/zalacznik-do-obwieszczenia.pdf>
48. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 roku; [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/125/REK/RP\\_176\\_2014\\_Januvia®.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/REK/RP_176_2014_Januvia®.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
49. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 roku [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/143/REK/RP\\_210\\_2014\\_Ristaben.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/REK/RP_210_2014_Ristaben.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
50. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 209/2014 z dnia 1 września 2014r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/142/REK/RP\\_209\\_2014\\_Ristfor.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/142/REK/RP_209_2014_Ristfor.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
51. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 roku [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R36-2010-sitagliptin%20\(Januvia®\)/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_48\\_14\\_2010\\_sitagliptyn\\_Januvia®.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R36-2010-sitagliptin%20(Januvia®)/Stanowisko_RK_AOTM_48_14_2010_sitagliptyn_Januvia®.pdf), [dostęp: lipiec 2016].
52. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/13/2010 z dnia 5 lipca 2010 roku [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R37-2010-Xelevia%20\(sitagliptin\)/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_49\\_14\\_2010\\_sitagliptyn\\_Xelevia.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R37-2010-Xelevia%20(sitagliptin)/Stanowisko_RK_AOTM_49_14_2010_sitagliptyn_Xelevia.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
53. Rekomendacja nr 29/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/011/REK/RP\\_29\\_2015\\_Komboglyze.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/011/REK/RP_29_2015_Komboglyze.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
54. Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/120/REK/RP\\_175\\_2014\\_Onglyza®.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/REK/RP_175_2014_Onglyza®.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
55. Stanowisko nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R13b-2010-saksagliptyna%20\(Onglyza®\)/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_23\\_8\\_2010\\_saksagliptyna\\_Onglyza®.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-2010-saksagliptyna%20(Onglyza®)/Stanowisko_RK_AOTM_23_8_2010_saksagliptyna_Onglyza®.pdf) [dostęp: lipiec 2016].

56. Rekomendacja nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/254/REK/RP\\_157\\_2013\\_Galvus®.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/REK/RP_157_2013_Galvus®.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
57. Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/253/REK/RP\\_162\\_2013\\_Eucreas.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/253/REK/RP_162_2013_Eucreas.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
58. Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 roku [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R35-2010-Eucreas/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_47\\_14\\_2010\\_wildagliptyna\\_Eucreas.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R35-2010-Eucreas/Stanowisko_RK_AOTM_47_14_2010_wildagliptyna_Eucreas.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
59. Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R15-2010-wildagliptyna%20\(Galvus®\)/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_24\\_9\\_2010\\_wildagliptyna\\_Galvus®.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R15-2010-wildagliptyna%20(Galvus®)/Stanowisko_RK_AOTM_24_9_2010_wildagliptyna_Galvus®.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
60. Rekomendacja nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/205/REK/RP\\_245\\_2014\\_Trajenta®.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/205/REK/RP_245_2014_Trajenta®.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
61. Stanowisko RP nr 12/2012 z dnia 12 marca 2012 roku [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-12-2012-Trajenta®/Stanowisko\\_12\\_2012.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-12-2012-Trajenta®/Stanowisko_12_2012.pdf) [dostęp: lipiec 2016].
62. Korzeniowska K, Jabłeczka A, Cukrzyca (część II), Farmacja Współczesna, 2009; 2: 36-41 [dostęp do wersji drukowanej]
63. Karnafel W. Przewlekłe powikłania cukrzycy – patogeneza, implikacje kliniczne. Przew Lek 2000, 9, 61-61-68.
64. Moczulski D. Wielka interna – diabetologia. Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010 [dostęp do wersji drukowanej]
65. Danish Medicines Agency
66. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Gensulin N®.
67. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Metformax 500®.
68. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Glimepiride Accord®.
69. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Januvia®.
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Galvus®.
71. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Onglyza®.
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Trajenta®.
73. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 (Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation).
74. 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.
75. 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
76. Selvin E et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetics. Ann Intern Med 2004; 141:421-431
77. 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
78. 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.
79. Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Januvia® (sitagliptyna). Nr: AOTM-OT-4350-18/2014.
80. Medical Product Database
81. [http://ch.oddb.org/de/gcc/search/zone/drugs/search\\_query/vipidia/search\\_type/st\\_oddb?#best\\_result](http://ch.oddb.org/de/gcc/search/zone/drugs/search_query/vipidia/search_type/st_oddb?#best_result) [dostęp: lipiec 2016]
82. M. Pawlik. Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Vipidia®.
83. P. Karwala. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Vipidia®.
84. Stratton IM, Adler AI, Neil HA i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000 12; 321: 405-412.
85. Stettler C, Allemann S, Jüni P i wsp. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J. 2006 Jul;152(1):27-38.
86. <http://www.edukacjaucukrzycy.pl/wiedza-o-cukrzycy/index.aspx> [dostęp: lipiec 2016]
87. <http://diabetyk.org.pl/nawosc/najnowsze-dane-o-cukrzycy-na-swiecie-pl.html> [dostęp: lipiec 2016]
88. Witek PW., Wołkow P., Stancel-Możwiłło J., Wojtyczek K., Sieradzki J., Małecki M., The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study, Diabetologia Praktyczna 2012;1(1):3-11

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 2 [62] .....	10
Tabela 2. Wartości diagnostyczne cukrzycy i innych kategorii hiperglikemii [5] .....	11
Tabela 3. Wytoczne praktyki klinicznej (polskie i zagraniczne) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 .....	21
Tabela 4. Wybór populacji docelowej .....	27
Tabela 5. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [4] .....	28
Tabela 6. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 18.07.2016r.].....	30
Tabela 7. Omówienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla alogliptyny w postaci tabletek powlekanych (Vipidia®) - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 18.07.2016 r.....	31
Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje AOTMiT dotyczące leków z grupy DPP-4.....	33
Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie leczenia najczęściej stosowanego w praktyce klinicznej, najtańszego i najskuteczniejszego w leczeniu cukrzycy typu 2 .....	37
Tabela 10. Potencjalne komparatory wybrane do dalszych rozważań (etap 1 – wytoczne praktyki klinicznej) .....	39
Tabela 11. Wybrane komparatory z uzasadnieniem .....	41
Tabela 12. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: insulina izofanowa [66] .....	41
Tabela 13. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: metformina [67] .....	43
Tabela 14. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: pochodna sulfonilomocznika [68].....	45
Tabela 15. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: sitagliptyna [69] .....	47
Tabela 16. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: wildagliptyna [70] .....	50
Tabela 17. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: saksagliptyna [71] .....	51
Tabela 18. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: linagliptyna [72].....	53
Tabela 19. Podsumowanie - schemat PICOS .....	60
Tabela 20. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla alogliptyny w postaci tabletek powlekanych [data wyszukiwania: 18.07.2016r.].....	65
Tabela 21. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych alogliptyny w postaci tabletek powlekanych [data wyszukiwania: 18.07.2016r.] .....	65



Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonamocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

## 11. ZAŁĄCZNIK

### 11.1. Wyszukiwanie rekomendacji finansowych – przeszukiwane źródła

Tabela 20. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla alogliptyny w postaci tabletek powlekanych [data wyszukiwania: 18.07.2016r.]

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT)	Polska	<a href="http://www.AOTMIT.gov.pl/">http://www.AOTMIT.gov.pl/</a>	
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	<a href="https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1">https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1</a>	Nie zidentyfikowano
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	<a href="http://www.cadth.ca/">http://www.cadth.ca/</a>	Zidentyfikowano (2015 rok) [46]
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	Nie zidentyfikowano
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	<a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/Home">http://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>	Zidentyfikowano (2014 rok) [43]
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia	<a href="http://www.awmsg.org/">http://www.awmsg.org/</a>	Zidentyfikowano (2014 rok) [44]
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	<a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012</a>	Zidentyfikowano (2014 rok) [45]
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	<a href="https://www.iqwig.de/">https://www.iqwig.de/</a>	
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	<a href="http://www.sbu.se/en/">http://www.sbu.se/en/</a>	Nie zidentyfikowano

### 11.2. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Tabela 21. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych alogliptyny w postaci tabletek powlekanych [data wyszukiwania: 18.07.2016r.]

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia	Polska	<a href="http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start">http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start</a> <a href="http://www.mz.gov.pl/">http://www.mz.gov.pl/</a>	Nie wydano decyzji
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	<a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)	Szwecja	<a href="http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/">http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/</a>	
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	<a href="http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2">http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2</a>	Zidentyfikowano (2016) [65]
College voor zorgverzekeringen (CVZ)	Holandia	<a href="http://www.medicijnkosten.nl/">http://www.medicijnkosten.nl/</a>	Nie wydano decyzji
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	<a href="https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApp/lication?kieli=en">https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApp/lication?kieli=en</a>	Zidentyfikowano (2016) [80]
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	<a href="http://ch.oddb.org/">http://ch.oddb.org/</a>	Zidentyfikowano (2016) [81]
Agenzia Italiana del Farmaco (AIF)	Włochy	<a href="http://www.agenziafarmaco.gov.it/">http://www.agenziafarmaco.gov.it/</a>	
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)	Hiszpania	<a href="http://www.msssi.gob.es/">http://www.msssi.gob.es/</a>	Nie wydano decyzji
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	<a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012</a>	Zidentyfikowano (2014) [45]
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Nowa Zelandia	<a href="http://www.pharmac.health.nz/">http://www.pharmac.health.nz/</a>	
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	<a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a>	Nie wydano decyzji
Health Canada (HC)	Kanada	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php">www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php</a>	