

Ristaben® i Ristfor® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

Marzec 2014

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Recenzja:
Opracowanie nierecenzowane

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Spis treści | 4 |
| Skróty i akronimy | 7 |
| Streszczenie | 9 |
| 1 Populacja | 10 |
| 1.1 Definicja | 10 |
| 1.2 Etiologia i patogenezę | 10 |
| 1.3 Obraz kliniczny | 10 |
| 1.4 Epidemiologia..... | 11 |
| 1.4.1 Ogólne dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na cukrzycę typu 2 11 | |
| 1.4.2 Szacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku..... | 12 |
| 1.5 Rozpoznanie i diagnostyka..... | 14 |
| 1.6 Leczenie | 15 |
| 1.7 Wytyczne kliniczne..... | 16 |
| 1.7.1 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2013)..... | 16 |
| 1.7.2 International Diabetes Federation (2012)..... | 17 |
| 1.7.3 American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes (2012)..... | 17 |
| 1.7.4 National Institute for health and Clinical Excellence (2010)..... | 18 |
| 1.8 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych | 21 |
| 2 Interwencja | 25 |
| 2.1 Ristaben (sitagliptyna) – terapia dwulekowa..... | 25 |
| 2.2 Ristfor (sitagliptyna + metformina) – terapia trójlekowa..... | 28 |
| 3 Komparatory | 34 |
| 3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów | 34 |
| 3.1.1 Terapia dwulekowa..... | 34 |
| 3.1.2 Terapia trójlekowa | 35 |
| 3.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów..... | 35 |
| 3.2.1 Pochodne sulfonilomocznika | 35 |

| | | |
|----------|--------------------------------------|-----------|
| 4 | Oceniane punkty końcowe | 42 |
| 5 | Cel pracy | 44 |
| | Spis tabel..... | 45 |
| | Spis rycin | 46 |
| | Piśmiennictwo | 47 |

Skróty i akronimy

| | |
|-------------------|---|
| 2-h PPG | poziom glukozy mierzony 2 godziny po posiłku |
| ADA | American Diabetes Association |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| APT | analiza wyników dla wszystkich leczonych pacjentów (ang. <i>all-patients-treated</i>) |
| Bd | brak danych |
| BID | dawkowanie dwa razy na dobę |
| BMI | wskaźnik masy ciała |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| DPP-4 | dipeptydylo-peptydaza-4 |
| EASD | European Association for the Study of Diabetes |
| EMA | European Medicines Agency |
| ESRD | krańcowe stadium niewydolności nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FPG | poziom glukozy we krwi na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>) |
| GLP | glipizyd |
| GLP-1 | glucagon-like peptide 1 |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| HbA _{1c} | poziom hemoglobiny glikowanej |
| HDL | lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>) |
| HOMA | model oceny homeostazy (ang. <i>Homeostasis Model Assessment</i>) |
| IDF | International Diabetes Federation |
| INAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| ITT | analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>) |
| LDL | lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>) |
| MD | średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>) |
| MET | metformina |
| MODY | <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> |
| N/A | nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>) |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NLPZ | niesteroidowe leki przeciwzapalne |
| NNT | liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec lub uzyskać dany punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>) |

| | |
|---------------|---|
| p | poziom istotności statystycznej |
| PARPA | Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych |
| PLA | placebo |
| PPAR γ | receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>) |
| PP | analiza <i>per protocol</i> |
| PPG | poziom glukozy mierzony po posiłku |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| RCT | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| SITA | sitagliptyna |
| SD | odchylenie standardowe |
| SE | błąd standardowy |
| SU | sulfonylomocznik |
| TID | dawkowanie trzy razy na dobę |
| TZD | tiazolidynodion |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WMD | średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>) |
| ZN | zdarzenia niepożądane |

Streszczenie

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, które charakteryzują się występowaniem hipoglikemii wynikającej z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca, a także naczyń krwionośnych.

Zgodnie z klasyfikacją WHO, cukrzyca typu 2 wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności.

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi, różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.

Chorobowość na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia na temat zwiększonej chorobowości na terenach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO).

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez International Diabetes Federation, w 2012 roku w Polsce było około 3,08 miliona osób z cukrzycą, w tym 1,10 miliona z niezdiagnozowaną cukrzycą. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi około 90%. Daje to około 2,77 miliona osób w Polsce.

1 Populacja

1.1 Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, które charakteryzują się występowaniem hipoglikemii wynikającej z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca, a także naczyń krwionośnych.¹

Zgodnie z klasyfikacją WHO, cukrzyca typu 2 wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności.¹

1.2 Etiologia i patogeneza

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska:

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi,
- różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.¹

Uwarunkowania genetyczne

Rolę może odgrywać dziedziczenie wielogenowe, ale nie ustalono genów odpowiedzialnych za zachorowanie.¹

Czynniki środowiskowe

Gwałtowne zwiększenie częstości występowania cukrzycy typu 2 tłumaczy się czynnikami środowiskowymi, takimi jak:

- otyłość, zwłaszcza brzuszna;
- mała aktywność fizyczna;
- inne czynniki zagrożenia.¹

1.3 Obraz kliniczny

Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Typowymi objawami cukrzycy są:

- wielomocz (poliuria);
- wzmożone pragnienie (polidypsja);

- osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glukozurii);
- chudnięcie (rzadziej).¹

Należy jednak zaznaczyć, iż objawy te pojawiają się znacznie częściej w cukrzycy typu 1 niż 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa. Istotne znaczenie ma wywiad rodzinny. Występowanie cukrzycy w ≥ 3 pokoleniach skłania do poszukiwania cukrzycy MODY. Obecność cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub otyłości w rodzinie chorego przemawia w sytuacjach wątpliwych bardziej za cukrzycą typu 2 niż 1.¹

1.4 Epidemiologia

Poniżej przedstawiono próby oszacowania populacji chorych na cukrzycę typu 2 oraz pacjentów kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną.

1.4.1 Ogólne dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na cukrzycę typu 2

Cukrzycę zalicza się do chorób społecznych. Chorobowość na nią przekracza 1% i wykazuje stałą tendencję wzrostową. Przewiduje się, że w roku 2030 na świecie będzie około 360 milionów osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a w szczególności wśród osób w średnim wieku, czyli mieszcących się w przedziale od 45 do 64 lat. Zjawisko to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszych wiekach. Jest to sytuacja odmienna od dotychczasowej, w której chorobowość zwiększała się wraz z wiekiem. Zaledwie 50-60% przypadków cukrzycy jest rozpoznawane. Pozostałe 40-50% stanowi cukrzyca nierozpoznana.¹

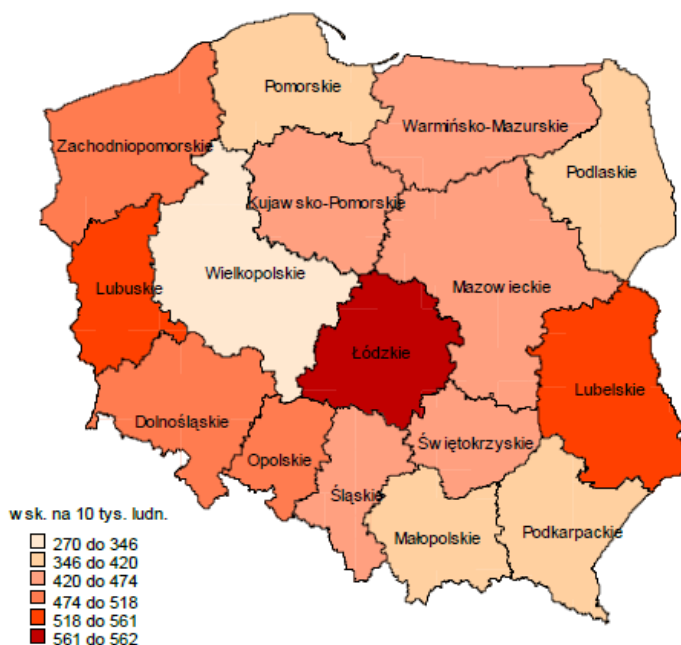
Chorobowość na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia na temat zwiększonej chorobowości na terenach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO). Na świecie waha się od 1% w Chinach do ponad 50% wśród Indian Pima i w niektórych plemionach mikronezyjskich. Zapadalność w Polsce szacuje się na około 200/100 000 osób na rok. Wiek zachorowania najczęściej jest powyżej 30. roku życia, a zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70. roku życia, po czym się zmniejsza. Umieralność na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi około 15 na 100 000 osób (wśród osób powyżej 75. roku życia wzrasta do ponad 120 na 100 000 osób). 70% zgonów następuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.¹

Zgodnie z danymi ze sprawozdań M-11 z poszczególnych województw, wskaźnik chorobowości na cukrzycę typu 2 w 2011 roku w Polsce wynosił 427,0 na 10 000 osób, natomiast wskaźnik zapadalności – 53,2 na 10 000 osób – patrz poniższy rysunek.

Rysunek 1. Wskaźniki chorobowości i zapadalności w poszczególnych województwach – dane ze sprawozdań M-11 – 2011 rok.

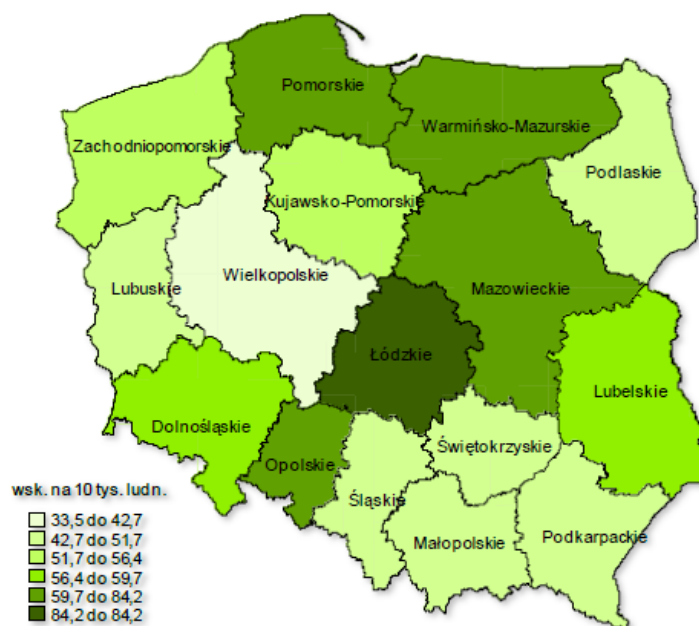
Wskaźniki chorobowości w województwach na 10 tys. ludności

| | |
|---------------------|-------|
| łódzkie | 561,2 |
| Lubelskie | 533,4 |
| Lubuskie | 518,3 |
| Zachodniopomorskie | 489,3 |
| Dolnośląskie | 478,2 |
| Opolskie | 474,0 |
| Świętokrzyskie | 449,5 |
| Kujawsko-Pomorskie | 446,2 |
| Mazowieckie | 439,1 |
| Warmińsko-Mazurskie | 426,5 |
| Śląskie | 420,0 |
| Podlaskie | 388,1 |
| Pomorskie | 385,4 |
| Podkarpackie | 359,1 |
| Małopolskie | 346,6 |
| Wielkopolskie | 270,2 |
| Polska | 427,0 |



Wskaźniki zapadalności w województwach na 10 tys. ludności

| | |
|--------------------|------|
| łódzkie | 84,2 |
| Pomorskie | 62,9 |
| Opolskie | 60,9 |
| Mazowieckie | 60,8 |
| Warmińsko- | 59,7 |
| Lubelskie | 58,0 |
| Dolnośląskie | 56,4 |
| Kujawsko-Pomorskie | 54,4 |
| Zachodniopomorskie | 51,7 |
| Lubuskie | 48,2 |
| Małopolskie | 47,1 |
| Podlaskie | 45,8 |
| Śląskie | 43,5 |
| Podkarpackie | 43,1 |
| Świętokrzyskie | 42,7 |
| Wielkopolskie | 33,5 |
| Polska | 53,2 |



1.4.2 Szacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez International Diabetes Federation (najnowsza aktualizacja – 14 listopada 2012 roku),²

w 2012 roku w Polsce było około 3,08 miliona osób z cukrzycą, w tym 1,10 miliona z niezdiagnozowaną cukrzycą. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi około 90%.³ Daje to około 2,77 miliona osób w Polsce.



- oznaczenie obecności ciał ketonowych w moczu (ketonuria) i we krwi (ketonemia) metodami paskowymi lub enzymatycznymi z pomiarem spektrofotometrycznym lub amperometrycznym;
- stężenie insuliny we krwi metodami radioimmunologicznymi oraz nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- stężenie c-peptydu we krwi metodami radioimmunologicznymi oraz nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- oznaczenie przeciwciał przeciwko antygenom wysp Langerhansa (przeciwciał przeciwwyspowych) metodami immunofluorescencji pośredniej albo radioimmunologicznymi czy nieizotopowymi metodami immunochemicznymi;
- inne próby czynnościowe (dożylny test obciążenia glukozą oraz ocena wrażliwości na insulinę metodą HOMA).¹

Dodatkowym badaniem laboratoryjnym jest również pomiar stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i triglicerydów w kierunku wykrycia zaburzeń lipidowych oraz badanie ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ cukrzyca jest poważnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju powikłań naczyniowych, w szczególności makroangiopatii.¹

1.6 Leczenie

Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego⁵ po rozpoznaniu cukrzycy typu 2 należy wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne, które obejmuje specjalnie dostosowaną dietę, a także zwiększony wysiłek fizyczny. Jeśli powyższe elementy zmiany stylu życia nie są wystarczające do kontroli choroby, stosuje się w pierwszym rzucie leczenia metforminę.

Jeżeli po kilku miesiącach stosowania powyższego schematu terapeutycznego cel w postaci wyrównania glikemii nie został osiągnięty, zaleca się dołączenie do metforminy innego leku (schemat dwulekowy). Lekiem stosowanym w skojarzeniu z metforminą może być:

- pochodna sulfonylomocznika (w Polsce najczęściej stosowane substancje lecznicze z tej grupy to gliklazyd i glimepiryd);
- glinid (repaglinid, nataglinid – w Polsce relatywnie rzadko stosowane ze względu na ich wysoki koszt);
- akarboza (substancja zmniejszająca wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego);
- insulina o przedłużonym działaniu w pojedynczej dawce wieczorem.⁵

Inną dopuszczalną opcją jest włączenie nowych leków z grupy inkretynin lub glitazonów.⁵

Przy braku spodziewanego efektu można także dodać 3 lek obniżający poziom cukru (terapia trójlekowa), taki jak pochodne sulfonilomocznika, akarboza, glinidy.⁵

W kolejnym etapie leczenia cukrzycy typu 2 stosuje się insulinę. W przypadku braku przeciwwskazań, insulinę często stosuje się w połączeniu z metforminą.⁵

1.7 Wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u dorosłych z cukrzycą typu 2:

- wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 roku;
- wytyczne International Diabetes Federation z 2012 roku;
- wytyczne American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes z 2012 roku;
- wytyczne National Institute for health and Clinical Excellence z 2009 roku.

Wszystkie zidentyfikowane wytyczne jako lek pierwszego wyboru wskazują metforminę, natomiast w kolejnych liniach leczenia wskazują na konieczność dodawania do uprzednio stosowanego leczenia kolejnych substancji czynnych (stosowanie terapii dwulekowej, a następnie trzylekowej). Ostatnią opcją terapeutyczną według wszystkich zidentyfikowanych wytycznych jest insulinoterapia. Szczegółowe opisy poszczególnych zaleceń przedstawiono w rozdziałach poniżej.

1.7.1 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2013)

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w wytycznych z 2013 roku⁵ zaleca zastosowanie w pierwszej linii leczenia metforminy, a w przypadku nietolerancji tej substancji lub przeciwwskazań do jej zastosowania – pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (pod warunkiem, że mają rejestrację w monoterapii). Te ostatnie są szczególnie preferowane u osób z otyłością, z dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń lub z nieprawidłową czynnością nerek.

Jako terapia drugoliniowa zalecane jest leczenie dwulekowe lub trójlekowe. Należy jednak podkreślić, iż można pominąć etap 2 leczenia i przejść od razu do etapu 3, jeżeli lekarz uzna takie postępowanie za uzasadnione. Spośród terapii dwulekowych, Towarzystwo zaleca skojarzenie metforminy z sulfonilomocznikiem, inhibitorem DPP-4 lub z agonistą receptora GLP-1. Rekomendowane schematy trójlekowe obejmują skojarzenie metforminy z dwoma lekami o różnych mechanizmach działania z grup: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów alfa-glukozydazy (akarboza), inhibitorów DPP-4 i agonistów receptora GLP-1.

W terapii trzeciej linii zalecana jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim insulina bazowa, analog długo działający), ewentualnie w skojarzeniu z metforminą.

W leczeniu czwartej linii Towarzystwo zaleca insulinę złożoną, podobnie jak poprzednio, również w ewentualnym skojarzeniu z metforminą.

1.7.2 International Diabetes Federation (2012)

Wytyczne międzynarodowej organizacji International Diabetes Federation opublikowane w 2012 roku⁶ jako leczenie pierwszego rzutu wskazują metforminę, a w przypadku jej nietolerancji – pochodne sulfonilomocznika lub inhibitor alfa-glukozydazy (akarboza).

W leczeniu drugoliniowym zalecanie jest dodanie do metforminy pochodnych sulfonilomocznika. Alternatywnie możliwe jest dodanie metforminy (jeśli nie była stosowana w leczeniu pierwszej linii), dodanie inhibitora alfa-glukozydazy lub dodanie tiazolidynodionu.

Terapia trzeciego rzutu obejmuje insulinę bazową lub insuliny mieszane, możliwe jest też dodanie trzeciego leku doustnego, takiego jak inhibitor alfa-glukozydazy, inhibitor DPP-4 lub tiazolidynodion. Alternatywnie Federacja dopuszcza możliwość dodania jako trzeciego leku doustnego agonisty GLP-1.

Terapia czwartej linii obejmuje insulinę bazalną lub insuliny mieszane lub też intensyfikację insuliny, jeżeli leczenie tą substancją zostało rozpoczęte już wcześniej.

1.7.3 American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes (2012)

Europejsko-amerykańskie stanowisko opracowane wspólnie przez American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes w 2012 roku⁷ jako leczenie pierwszego rzutu wskazuje metforminę. W przypadku nietolerancji metforminy, alternatywne opcje terapeutyczne obejmują pochodne sulfonilomocznika/glinid, pioglitazon lub inhibitor DPP-4. W wyjątkowych sytuacjach, przy dużej masie ciała możliwe jest zastosowanie agonisty receptora GLP-1.

Terapia drugiego rzutu obejmuje leczenie dwulekowe przy użyciu metforminy skojarzonej z pochodną sulfonilomocznika, tiazolidynodionem, inhibitorem DPP-4, receptorem agonisty GLP-1 lub insuliną (najczęściej bazalną).

Terapia trzeciej linii powinna być terapią trzylekową – do uprzednio stosowanego schematu terapeutycznego należy dodać kolejny, trzeci lek. Możliwe są następujące schematy:

- metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika oraz z tiazolidynodionem lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1, lub insuliną;
- metformina w skojarzeniu z tiazolidynodionem oraz z pochodną sulfonylomocznika lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1, lub insuliną;
- metformina w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 oraz z pochodną sulfonylomocznika lub tiazolidynodionem, lub insuliną;
- metformina w skojarzeniu z receptorem agonisty GLP-1 oraz z pochodną sulfonylomocznika lub tiazolidynodionem, lub insuliną;
- metformina w skojarzeniu z insuliną oraz z tiazolidynodionem lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1.

1.7.4 National Institute for health and Clinical Excellence (2010)

Brytyjski NICE w wytycznych z 2010 roku⁸ zaleca zastosowanie w pierwszej linii leczenia metforminy. Instytut wskazuje również, iż można rozważyć zastosowanie pochodnych sulfonylomocznika, gdy brak jest nadwagi, metformina jest nietolerowana lub przeciwwskazana lub wymagana jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na objawy hiperglikemii.

W leczeniu drugiego rzutu zalecane jest skojarzenie metforminy z pochodnymi sulfonylomocznika. Należy rozważyć zastąpienie sulfonylomocznika inhibitorem DPP-4 lub tiazolidynodionem w przypadku znaczącego ryzyka hipoglikemii lub przy nietolerancji sulfonylomocznika.

W przypadku trzeciej linii terapii zalecane jest stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z insuliną. Można rozważyć dodanie zamiast insuliny sitagliptyny lub tiazolidynodionu. W szczególnych przypadkach można też rozważyć dodanie eksenatydu do skojarzenia metforminy z sulfonylomocznikiem.

Czwarta linia terapii obejmuje zwiększenie dawki insuliny. W szczególnych przypadkach można rozważyć pioglitazon.

Tabela 2. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2.

| | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2013 | International Diabetes Federation 2012 | American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes 2012 | National Institute for health and Clinical Excellence 2010 |
|-------------------------|---|--|--|--|
| 1 linia leczenia | MET w przypadku nietolerancji MET: <ul style="list-style-type: none"> • pochodne SU; • niektóre inhibitory DPP-4. | MET w przypadku nietolerancji MET: <ul style="list-style-type: none"> • pochodne SU; • inhibitor alfa-glukozydazy. | MET w przypadku nietolerancji MET: <ul style="list-style-type: none"> • pochodne SU/glinid; • pioglitazon; • inhibitor DPP-4. W wyjątkowych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> • agonista receptora GLP-1. | MET w przypadku nietolerancji MET: <ul style="list-style-type: none"> • pochodne SU. |
| 2 linia leczenia | Terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> • MET + pochodne SU; • MET + inhibitor DPP-4; • MET + agonista receptora GLP-1; lub terapia trójlekowa: <ul style="list-style-type: none"> • MET + 2 leki o różnych mechanizmach działania z grup: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodne SU; ○ inhibitory alfa-glukozydazy; ○ inhibitory DPP-4; ○ agoniści receptora GLP-1. | MET + pochodne SU. Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • dodanie MET (jeśli nie była stosowana w 1. linii); • dodanie inhibitora alfa-glukozydazy; • dodanie TZD. | Terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> • MET + pochodne SU; • MET + TZD; • MET + inhibitor DPP-4; • MET + receptor agonisty GLP-1; • MET + insulina (najczęściej bazowa). | MET + pochodne SU. Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor DPP-4; • TZD. |
| 3 linia leczenia | Insulinoterapia prosta (insulina | Insulina bazalna lub insuliny | Terapia trzylekowa: | MET + pochodne SU + insulina |

| | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2013 | International Diabetes Federation 2012 | American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes 2012 | National Institute for health and Clinical Excellence 2010 |
|-------------------------|---|--|---|---|
| | bazalna) ew. + MET. | mieszane lub: dodanie 3. leku doustnego: <ul style="list-style-type: none"> • inhibitora alfa-glukozydazy; • inhibitora DPP-4; • TZD. Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • dodanie jako 3. leku doustnego agonisty GLP-1. | <ul style="list-style-type: none"> • MET + pochodne SU + TZD lub DPP-4, lub GLP-1, lub insulina; • MET + TZD + SU lub DPP-4, lub GLP-1, lub insulina; • MET + inhibitor DPP-4 + SU lub TZD, lub insulina; • MET + receptor agonisty GLP-1 + SU lub TZD, lub insulina; • MET + insulina (najczęściej bazalna) + TZD lub DPP-4, lub GLP-1. | Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • MET + pochodne SU + sitagliptyna; • MET + pochodne SU + TZD. • MET + pochodne SU + eksenatyd (w szczególnych przypadkach). |
| 4 linia leczenia | Insulinoterapia złożona ew. + MET. | Insulina bazowa lub insuliny mieszane lub: intensyfikacja insuliny, jeśli leczenie insuliną rozpoczęto już wcześniej. | Insulina. | Zwiększenie dawki insuliny. W szczególnych przypadkach: pioglitazon. |

Legenda: MET – metformina, SU – sulfonilomocznik, TZD – tiazolidynodion.

1.8 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) odnaleziono dwie rekomendacje Rady Konsultacyjnej dotyczące zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2 – z 2009 i 2010 roku. Pierwsza dotyczyła zastosowania samej sitagliptyny, natomiast druga – terapii dwu- i trójlekowej w skojarzeniu z metforminą oraz z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika. W najnowszej rekomendacji z 2010 roku Rada Konsultacyjna Agencji wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania sitagliptyny ze środków publicznych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

| | Data wydania | Lek | Rekomendacja | Uzasadnienie |
|------------|---------------|---|--------------|---|
| 11/03/2009 | 2 lutego 2009 | <ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna | negatywna | Potwierdzona skuteczność pod względem pośrednich punktów końcowych, która nie różni się od skuteczności pochodnych SU, przy jednoczesnym znacznym koszcie dla płatnika. Dodatkowo relatywnie krótki czas obserwacji oraz podwyższone ryzyko infekcji, reakcji nadwrażliwości i zaburzeń autoimmunologicznych. |
| 48/14/2010 | 5 lipca 2010 | <ul style="list-style-type: none"> • sitagliptyna + metformina • sitagliptyna + metformina + pochodne sulfonilomocznika | pozytywna | Kolejny lek z grupy DPP-4; brak dowodów na przewagę nad innymi lekami z tej samej grupy, stąd może być refundowana na takich samych zasadach jak pozostałe preparaty z tej grupy. |

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;

- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA.

Na stronach 16 agencji nie odnaleziono jednoznacznych ocen technologii medycznej, jaką jest sitagliptyna. Na stronach pozostałych organizacji znacznie przeważały pozytywne rekomendacje. Negatywną opinię wydała jedynie kanadyjska Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health w 2008 roku, jednak dwa lata później lek poddano ponownej ocenie, podczas której zaopiniowano go pozytywnie. Szczegółowe zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.

| Region | Kraj | Agencja | Rekomendacja | Miesiąc i rok | Komentarz |
|------------------|-----------------|---------|---|-------------------------------------|--|
| Europa | Wielka Brytania | CRD | b.d. | - | - |
| | | NICE | b.d. | - | - |
| | | NHSC | b.d. | - | - |
| | | GMMMG | poz. | 08.2007 | sitagliptyna + metformina lub sitagliptyna + glipizyd jako leczenie 3 linii |
| | | SMC | poz. | 10.2007 | w skojarzeniu z metforminą, tylko gdy zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niewłaściwe |
| | | | poz. | 10.2008 | w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika |
| | | | poz. | 05.2010 | rekomendacja dla leku Ristfor zawierającego sitagliptynę i metforminę; gdy pochodne sulfonilomocznika są niewłaściwe |
| | | | poz. | 07.2010 | w monoterapii; gdy pochodne sulfonilomocznika i metformina są niewłaściwe |
| | poz. | 08.2010 | rekomendacja dla leku Ristfor zawierającego sitagliptynę i metforminę | | |
| | AWMSG | poz. | 09.2012 | pacjenci z zaburzeniami pracy nerek | |
| | Francja | HAS | poz. | 06.2007 | - |
| | | | poz. | 06.2009 | - |
| | Belgia | INAMI | b.d. | - | - |
| | | KCE | b.d. | - | - |
| | Holandia | CVZ | poz. | 07.2007 | - |
| | | | poz. | 06.2008 | w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika |
| | | | poz. | 08.2009 | w ramach terapii trójlekowej |
| | | GR | b.d. | - | - |
| | | ZonMw | b.d. | - | - |
| | Szwecja | SBU | b.d. | - | - |
| Dania | DACEHTA | b.d. | - | - | |
| Czechy | SUKL | b.d. | - | - | |
| Niemcy | IQWiG | b.d. | - | - | |
| Ameryka Północna | USA | AHRQ | b.d. | - | - |
| | | FDA | b.d. | - | - |
| | Kanada | CADTH | neg. | 06.2008 | - |
| | | | poz. | 06.2010 | rekomendacja dla leku Ristfor zawierającego |

| Region | Kraj | Agencja | Rekomendacja | Miesiąc i rok | Komentarz |
|---|---------------|-------------|--------------|---------------|---|
| | | | | | sitagliptynę i metforminę; gdy insulina jest niewłaściwa |
| | | | poz. | 06.2010 | skojarzenie metforminy i pochodnych sulfonilomocznika |
| Ameryka Południowa | Argentyna | IECS | b.d. | - | - |
| | Brazylia | DECIT-CGATS | b.d. | - | - |
| Australia i Oceania | Australia | PBAC | poz. | 03.2008 | skojarzenie z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika |
| | Nowa Zelandia | HSAC | b.d. | - | - |
| Legenda: neg. – rekomendacja negatywna; poz. – rekomendacja pozytywna, b.d. – brak rekomendacji. | | | | | |

2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.^{9,10}

2.1 Ristaben (sitagliptyna) – terapia dwulekowa

| | |
|---|---|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN) | sitagliptyna |
| Opatentowane nazwy handlowe | Ristaben |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC) | A10 BH 01 |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | 21 marca 2007 |

Postać farmaceutyczna

Każda tabletką powlekana zawiera 25 mg sitagliptyny.

Wskazania do stosowania

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

w monoterapii

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

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- sulfonilomocznikiem w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynodionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- sulfonylomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- agonistą receptora PPARy i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARy jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

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

Dawkowanie i sposób podawania

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

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristaben w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem lub z insuliną można rozważyć mniejszą dawkę sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Ristaben u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Zapalenie trzustki

W okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w postaci ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Ristaben oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze.

Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi lekami przeciwhiperglikemicznymi

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Ristaben w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy

powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. W przypadku dodania sitagliptyny do sulfonilomocznika lub insuliny częstość występowania hipoglikemii była wyższa w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8). Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Zaburzenia czynności nerek

Ristaben wydalana jest przez nerki. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Ristaben w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

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

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ristaben. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ristaben, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Ristaben, zbadać czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.

Mechanizm działania

Ristaben należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego 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 polipeptyd 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 wewnętrzkomórkowe 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 wychwyty 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. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto 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 osoczu 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. Zależny od glukozy mechanizm działania sitagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.

2.2 Ristfor (sitagliptyna + metformina) – terapia trójlekowa

| | |
|---|---|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN) | sitagliptyna, metformina |
| Opatentowane nazwy handlowe | Ristfor |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC) | A10 BD 07 |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE | 16 lipca 2008 |

Postać farmaceutyczna

Każda tabletkowa powlekana zawiera 50 mg sitagliptyny (w postaci fosforanu jednowodnego) i 850 mg metforminy chlorowodoru.

Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

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

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

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

Ristfor jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Ristfor należy każdorazowo dostosować na podstawie aktualnego schematu leczenia oraz skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sitagliptyny.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii

U pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania metforminy w monoterapii, zwykle stosowana dawka początkowa produktu leczniczego Ristfor powinna zapewniać dostarczenie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobowo 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy.

Pacjenci już przyjmujący jednocześnie sitagliptynę i metforminę

W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sitagliptynę i metforminę, Ristfor powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sitagliptyny i metforminy.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i sulfonilomocznika

Dawka produktu leczniczego Ristfor powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristfor w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, może być konieczne obniżenie dawki sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR γ

Dawka produktu leczniczego Ristfor powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Dawka produktu leczniczego Ristfor powinna zapewniać dostarczanie 50 mg sitagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ristfor w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Dla różnych dawek metforminy, Ristfor jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sitagliptyny oraz 850 mg metforminy chlorowodoru lub 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę o ograniczonej wartości energetycznej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Ristfor u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Zapalenie trzustki

W okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w postaci ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku

podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Ristfor oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest bardzo rzadko występującym, lecz ciężkim (wiążącym się z wysoką śmiertelnością w przypadku braku natychmiastowego leczenia) powikłaniem metabolicznym, które może wystąpić w wyniku nagromadzenia metforminy w organizmie. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej należy zaprzestać leczenia omawianym produktem leczniczym i natychmiast hospitalizować pacjenta.

Czynność nerek

Jak wiadomo, metformina i sitagliptyna są w znacznym stopniu wydalane przez nerki. Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, związanej z przyjmowaniem metforminy, wzrasta wraz ze stopniem upośledzenia czynności nerek, w związku z czym należy regularnie oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów, u których stężenie kreatyniny jest w okolicy górnej granicy normy lub powyżej górnej granicy normy, a także u pacjentów w podeszłym wieku.

Zmniejszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest częste i bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których może dochodzić do upośledzenia czynności nerek, na przykład przy rozpoczynaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego, bądź też na początku przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących Ristfor w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki sulfonilomocznika lub insuliny.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sitagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Ristfor, ocenić czy są możliwe inne przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.

Zabiegi chirurgiczne

Ponieważ Ristfor zawiera chlorowodorek metforminy, lek należy odstawić na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Stosowanie produktu leczniczego Ristfor należy wznowiać nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po zabiegu, i jedynie po ponownym stwierdzeniu prawidłowej czynności nerek.

Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podawanie środków kontrastowych zawierających jod podczas badań radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek i kwasicy mleczanowej u pacjentów przyjmujących metforminę. Z tego względu Ristfor należy odstawić przed lub w czasie badania, a stosowanie produktu leczniczego Ristfor należy wznowiać nie wcześniej niż po upływie 48 godzin po zakończeniu badania i jedynie po ponownym stwierdzeniu prawidłowej czynności nerek.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Ristfor, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować poziom elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić Ristfor i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

Mechanizm działania

Sitagliptyna

Fosforan sitagliptyny po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory DPP-4 są substancjami o działaniu wzmacniającym działanie inkretyn. Hamując enzym DPP-4, sitagliptyna zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych inkretyn – glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP). 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. GLP-1 obniża również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie. Kiedy stężenie glukozy w krwi jest niskie, nie następuje wzmocnienie uwalniania insuliny ani hamowanie wydzielania glukagonu.

Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i w stężeniach stosowanych terapeutycznie nie hamuje blisko spokrewnionych z nim enzymów DPP-8 lub DPP-9.

Sitagliptyna ma inną strukturę chemiczną i działanie farmakologiczne niż analogi GLP-1, insulina, sulfonilomocznik lub meglitynidy, biguanidy, agoniści aktywowanych przez proliferatory peroksosomów receptorów gamma (PPAR γ), inhibitory alfa-glukozydazy i analogi amyliny.

Metformina

Metformina jest biguanidem o właściwościach przeciwcukrzycowych, który zmniejsza stężenia glukozy w osoczu, na czczo i po posiłku. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać w trzech mechanizmach:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- umiarkowanie zwiększając wrażliwość na insulinę w tkance mięśniowej, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając wchłanianie glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, działając na syntazę glikogenową.

Metformina zwiększa zdolności transportowe określonych rodzajów transporterów glukozy w błonie komórkowej (GLUT1 i GLUT-4).

3 Komparatory

Niniejszy rozdział prezentuje komparatory dla sitagliptyny uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Niniejsza analiza dotyczy zastosowania sitagliptyny w dwóch schematach leczenia cukrzycy typu 2 (terapia dwu- i trójlekowa).

3.1.1 Terapia dwulekowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

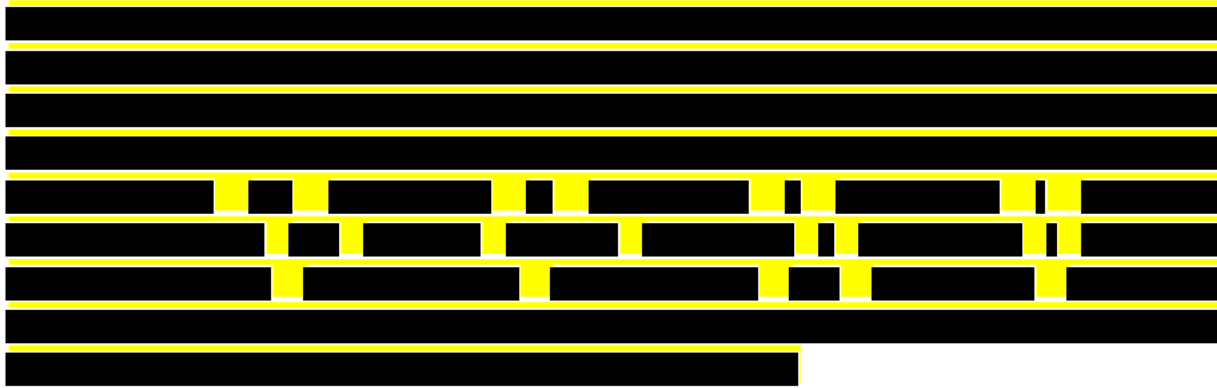
[REDACTED] W tym przypadku komparatorem dla terapii dwulekowej złożonej z sitagliptyny i metforminy jest innych schemat dwulekowy z metforminą, nie mniej mając refundowane w Polsce doustne leki przeciwcukrzycowe, trudno wskazać inną alternatywną terapię. W związku z powyższym w analizie zdecydowano się pokazać dwa warianty komparatorów:

- metforminę w monoterapii, oraz
- skojarzenie metforminy z pochodną sulfonylomocznika.

Pierwsze porównanie ma na celu udowodnienie wyższej skuteczności połączenia metforminy i sitagliptyny w porównaniu od monoterapii metforminą. Drugie porównanie ma na celu pokazanie, że terapia skojarzona metformina + sitagliptyna ma porównywalną skuteczność do terapii metformina + pochodna sulfonylomocznika, co

oznacza, że sitagliptyna w populacji docelowej, będzie stanowiła atrakcyjną opcję leczenia.

3.1.2 Terapia trójlekowa



3.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów

3.2.1 Pochodne sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika zwiększają wydzielanie insuliny w sposób, który odpowiada naturalnemu uwalnianiu insuliny w odpowiedzi na glukozę. Pochodne sulfonilomocznika oddziałują na β -komórkową błonę trzustki powodując zamknięcie wrażliwych na adenozyne trifosforanu kanałów potasowych.¹¹ Mechanizm działania pochodnych sulfonilomocznika w niewielkim stopniu polega także na poprawie insulino-wrażliwości tkanek, chociaż wydaje się, że wpływ na tkanki obwodowe wynika raczej z obniżenia glikemii i zmniejszenia efektu glukotoksyczności niż z bezpośredniego działania PSM.¹² Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika zalicza się hipoglikemię, przybieranie na wadze. Ostrzega się o zwiększonym prawdopodobieństwie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych związanym ze stosowaniem wszystkich pochodnych sulfonilomocznika.¹³

Aktualnie znanych i stosowanych jest wiele leków hipoglikemizujących będących pochodnymi sulfonilomocznika. Różnią się one między sobą czasem, siłą działania i ryzykiem wywołania hipoglikemii.¹² Leki starsze – I generacji, to: tolbutamid, chlorpropamid, acetoheksamid, tolazamid. Leki II generacji to: glibenklamid, gliklazyd, glipizyd. Najnowszym lekiem III generacji jest glimepiryd.¹¹

Glibenklamid ściśle wiąże się z miejscem receptora sulfonilomocznika β -komórkowej błony trzustki na białku 140 kDa. Posiada również długo działające metabolity.

W efekcie, glibenklamid jest skuteczny w dawkowaniu raz dziennie, podczas gdy glipizyd należy podawać dwa razy dziennie.¹¹

Glipizyd zwiększa odpowiedź insuliny w osoczu na posiłki bardziej niż glibenklamid, wywołując większy wpływ na początkową fazę wydzielania insuliny niż glibenklamid. Z drugiej strony, glibenklamid zwiększa wydzielanie insuliny bazalnej bardziej niż glipizyd, zwiększając poziom insuliny na czczo bardziej niż glipizyd. Wskutek tego, poziom glukozy na czczo jest nieco niższy w przypadku glibenklamidu niż w przypadku ekwiwalentnej terapii glipizydem. Być może ze względu na większy wpływ glibenklamidu na poziom insuliny na czczo, stosowanie tego leku skutkuje zwiększonym występowaniem hipoglikemii w porównaniu do stosowania glipizydu.¹¹

Glibenklamid ma około dwa razy taką moc działania jak glipizyd, jeśli bierze się pod uwagę tę samą gramaturę obu substancji. Zasadne jest stosowanie glipizydu u pacjentów z wysokim stężeniem glukozy po posiłkach, podczas gdy glibenklamid jest preferowany w przypadkach, gdy poziom glukozy na czczo jest wysoki. W praktyce klinicznej różnica pomiędzy tymi dwoma substancjami jest jednak niewielka.¹¹

Glimepiryd także ma większą moc od glipizydu. Lek ten przypomina swoim działaniem bardziej glipizyd niż glibenklamid – powoduje dobrą odpowiedź insuliny po posiłkach i wykazuje niższe prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii niż glibenklamid, jako że ma mniejszy wpływ na poziom insuliny na czczo. Chociaż glibenklamid i glimepiryd w porównywalnych dawkach mogą obniżyć poziom glukozy do tego samego stopnia, w przypadku glimepirydu to działanie uzyskiwane jest pomimo niższego poziomu C-peptydu i odpowiedzi insuliny.¹¹

Obserwuje się różnice we wskaźnikach wzrostu poziomu insuliny w osoczu oraz spadku poziomu glukozy we krwi pomiędzy różnymi pochodnymi sulfonilomocznika (glimepiryd < glipizyd < gliklazyd < glibenklamid).¹¹

Poniższa tabela zestawia wszystkie dostępne pochodne sulfonilomocznika z wyszczególnieniem tych zarejestrowanych oraz refundowanych w Polsce.

Tabela 5. Pochodne sulfonilomocznika dostępne w Polsce.

| Kod ATC | Nazwa międzynarodowa | Preparaty zarejestrowane w Polsce | Preparaty refundowane w Polsce* |
|-------------|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| A 10 B B 01 | Glibenclamide | Euclamin | - |
| A 10 B B 02 | Chlorpropamide | - | - |
| A 10 B B 03 | Tolbutamide | Diabetol | - |
| A 10 B B 04 | Glibornuride | - | - |
| A 10 B B 05 | Tolazamide | - | - |
| A 10 B B 06 | Carbutamide | - | - |

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza problemu decyzyjnego

| Kod ATC | Nazwa międzynarodowa | Preparaty zarejestrowane w Polsce | Preparaty refundowane w Polsce* |
|-------------|----------------------|--|--|
| A 10 B B 07 | Glipizide | Antidiab, Glibenese GITS, Glipizide BP | Glipizide BP |
| A 10 B B 08 | Gliquidone | Glurenorm | - |
| A 10 B B 09 | Gliclazide | Clazistada, Corazide MR, Diabezidum, Diabrezide, Diagen, Diamicron 30 mg, Diaprel MR, Diazidan, Glazide, Gliclabare, Gliclada, Gliclagamma MR, Gliclazide-1A Pharma, Gliclazide Gentina Generics, Gliclazide KRKA, Gliclazide Lupin, Gliclazide Richter, Glimatin SR, Glisan MR, Gluctam MR 30 mg, Glutam MR 60 mg, Glydium MR 30 mg, Glydium MR 60 mg, Normodiab MR, Salson, Simazide MR, Zeglidia | Corazide MR, Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide MR |
| A 10 B B 10 | Metahexamide | - | - |
| A 10 B B 11 | Glisoxepide | - | - |
| A 10 B B 12 | Glimepiride | Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaglim, Avaron, Diaril, Glemid, Glibetic 1 mg, Glibetic 2 mg, Glibetic 3 mg, Glibetic 4 mg, Glibezid 4, Glibezid 6, Glidiamid, Glimegamma, GlimeHexal 1, GlimeHexal 2, GlimeHexal 3, GlimeHexal 4, GlimeHexal 6, Glimepiride 1A Pharma, Glimepiride Accord, Glimepiride Andissa 4, Glimepiride Arrow, Glimesan 1, Glimesan 2, Glimesan 3, Glimesan 4, Glindia 2, Glipid, Glitoprel, Lamar, Meglimid, Melyd 1, Melyd 2, Melyd 3, Melyd 4, Melyd 6, Pemidal, Symglic, Tandemact | Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic 1 mg, Glibetic 2 mg, Glibetic 3 mg, Glibetic 4 mg, Glidiamid, GlimeHexal 1, GlimeHexal 2, GlimeHexal 3, GlimeHexal 4, GlimeHexal 6, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic |
| A 10 B B 31 | Acetohexamide | - | - |

* Odpłatność w zakresie wskazań: ryczałt.

Poniżej zestawiono charakterystyki poszczególnych pochodnych sulfonylmocznika zarejestrowanych w Polsce pod względem wskazań, w których lek jest zarejestrowany, przeciwwskazań do jego zastosowania oraz schematów dawkowania. Zestawienie opracowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz ulotki dla pacjenta w przypadku preparatów glibenklamidu i tolbutamidu, które nie są w Polsce refundowane.

Tabela 6. Charakterystyka poszczególnych pochodnych sulfonylmocznika.

| Nazwa międzynarodowa | Wskazania | Przeciwwskazania | Dawkowanie |
|----------------------|------------------|----------------------------|-----------------------|
| Glibenclamide* | Cukrzyca typu 2, | Nadwrażliwość na składniki | Dawkę i częstotliwość |

| Nazwa międzynarodowa | Wskazania | Przeciwwskazania | Dawkowanie |
|----------------------|---|---|--|
| | gdy leczenie niefarmakologiczne nie zapewnia pożądanego wyrównania poziomu cukru we krwi. | preparatu, pochodne sulfonilomocznika; choroby wątroby i/lub nerek. przyjmowanie innych leków przeciwcukrzycowych, leków nasennych, uspokajających, przeciwdepresyjnych, salicylanów, leków blokujących receptory beta; ciąża i karmienie piersią. | przyjmowania leku ustala lekarz. |
| Tolbutamide* | Cukrzyca typu 2, szczególnie u osób otyłych. | Nadwrażliwość na sulfonamidy; schorzenia nerek, wątroby, tarczycy; stosowanie sulfonamidów, chloramfenikolu, doustnych leków przeciwzakrzepowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); ciąża i karmienie piersią. | Dawkę i częstotliwość przyjmowania leku ustala lekarz. |
| Glipizide | Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna). | Nadwrażliwość na glipizyd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy; cukrzyca insulinozależna typu 1, kwasica ketonowa, śpiączka cukrzycowa; ciężka niewydolność nerek, wątroby, zaburzenia czynności tarczycy, choroby wątroby i nerek; leczenie mikonazolem. | Początkowo 5 mg/1 raz na dobę (pacj. z łagodną cukrzycą, w podeszłym wieku lub z niewydolnością wątroby – 2,5 mg). Następnie dawkę zwiększa się o 2,5-5 mg w zależności od stężenia glukozy we krwi. Max dawka jednorazowa – 15 mg. Jeśli dawka jest większa niż 15 mg – należy ją podzielić. Na ogół stężenie glukozy normalizuje się po dawkach 2,5-20 mg/dobę. Max zalecana dawka dobową – 20 mg. |
| Gliquidone | Cukrzyca typu 2 u pacjentów w średnim wieku i starszych. | Nadwrażliwość na glikwidon lub na sulfonamidy; cukrzyca typu 1; cukrzyca powikłana kwasicą i ketozą; pacjenci po resekcji trzustki; pacjenci w czasie ciężkich zakażeń lub przed zabiegiem chirurgicznym; ciężka niewydolność wątroby; ostra przerywana porfria. | Początkowo 15 mg podczas śniadania. Jeśli dawka jest niedostateczna, należy ją stopniowo zwiększać wg zaleceń lekarza. Jeśli przepisana dawka nie jest większa niż 60 mg, można ją stosować raz na dobę. Dzielne dawki większe niż 120 mg zwykle nie powodują dalszej poprawy wyników. |
| Gliclazide | Cukrzyca nieinsulinozależna na typu 2 u dorosłych. | Nadwrażliwość na gliklazyd lub inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy; cukrzyca typu 1; stan przedśpiączkowy i śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa związana z cukrzycą; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; leczenie | Zalecana dawka początkowa to 30 mg na dobę. Jeżeli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana w leczeniu podtrzymującym. W innym przypadku dawkę można stopniowo zwiększać do 60, 90 lub 120 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową to 120 |

Sitagliptyna w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych – analiza problemu decyzyjnego

| Nazwa międzynarodowa | Wskazania | Przeciwwskazania | Dawkowanie |
|----------------------|------------------|---|--|
| | | mikonazolem; laktacja. | mg. |
| Glimepiride | Cukrzyca typu 2. | Cukrzyca typu 1 (insulinozależna); śpiączka cukrzycowa; kwasica ketonowa; ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby; nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidu. | Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. Jeśli taka dawka zapewnia dobrą kontrolę glikemii, należy ją przyjąć jako dawkę podtrzymującą. W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać, na podstawie wyników kontroli glikemii, w odstępach 1-2 tygodniowych, do osiągnięcia dawki dobowej 2, 3 lub 4 mg glimepirydu. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6 mg glimepirydu. |

* Preparat nierefundowany w Polsce.

[Redacted text block]

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

4 Oceniane punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W zakresie skuteczności leczenia oceniano następujące punkty końcowe:

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

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

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

Wybrane w niniejszej analizie surogaty 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 hemoglobiny glikozylowanej HbA1c, a ryzykiem wystąpienia powikłań

mikro- i makronaczyniowych. Im bardziej skuteczna kontrola glikemii, tym mniejsze zagrożenie tymi powikłaniami.^{16,17}

5 Cel pracy

Celem pracy było sformułowanie problemu decyzyjnego dotyczącego zastosowania sitagliptyny w dwu- i trójlekowej terapii cukrzycy typu 2.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

| Kryterium | Charakterystyka |
|------------------------|--|
| Populacja (P) | <ul style="list-style-type: none"> █ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] █ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |
| Rodzaj interwencji (I) | <ul style="list-style-type: none"> • terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ sitagliptyna/metformina • terapia trójlekowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ sitagliptyna/pochodna sulfonilomocznika/metformina |
| Komparator (C) | <ul style="list-style-type: none"> • terapia dwulekowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodna sulfonilomocznika/metformina ○ placebo/metformina █ [REDACTED] █ [REDACTED] ○ placebo/pochodna sulfonilomocznika/metformina |
| Efekty zdrowotne (O) | <ul style="list-style-type: none"> • laboratoryjne miary skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ poziom HbA1c ○ poziom glukozy w osoczu ○ poziom glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku ○ masa ciała ○ BMI ○ HOMA-β ○ HOMA-IR • bezpieczeństwo terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ zgony ○ działania niepożądane ○ poważne działania niepożądane ○ działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ○ działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego ○ ryzyko hipoglikemii |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Szacowana liczebność populacji leczonych poszczególnymi schematami w Polsce (w oparciu o dane NFZ, badanie CODIP i SOLVE)..... | 14 |
| Tabela 2. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania sitagliptyny w terapii cukrzycy typu 2..... | 19 |
| Tabela 3. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)..... | 21 |
| Tabela 4. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie..... | 23 |
| Tabela 5. Pochodne sulfonilomocznika dostępne w Polsce. | 36 |
| Tabela 6. Charakterystyka poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika. | 37 |



Spis rycin

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Wskaźniki chorobowości i zapadalności w poszczególnych województwach – dane ze sprawozdań M-11 – 2011 rok..... | 12 |
|---|----|

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.
- ² International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- ³ Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogeneza. Postępy Nauk Medycznych 6/2009, s. 420-428.
- ⁴ Abramczyk A. Body mass, behaviours and social/health situation in diabetes patients at the level of primary medical healthcare: a Polish national study. Kardiologia Polska 2013;71(5):493-501
- ⁵ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, supl. A.
- ⁶ International Diabetes Federation, 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes.
- ⁷ Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, Volume 35, June 2012.
- ⁸ Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE. March 2010.
- ⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristaben. [stan na 10/04/2013].
- ¹⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ristfor. [stan na 10/04/2013].
- ¹¹ Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2004;64(12):1339-58. Review. PubMed PMID: 15200348.
- ¹² Majkowska L, Stefański A. Pochodne sulfonilomocznika — czy można je stosować u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą wieńcową? Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna rok 2003, tom 3, nr 1.
- ¹³ Panicker GK, Karnad DR, Salvi V, Kothari S. Cardiovascular risk of oral antidiabetic drugs: current evidence and regulatory requirements for new drugs. J Assoc Physicians India. 2012 Jan;60:56-61.
- ¹⁴ http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=405
- ¹⁵ <http://cukrzyca.mp.pl/leczenie/show.html?id=66543>
- ¹⁶ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular

complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 12;321:405-12.

¹⁷ Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. 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.