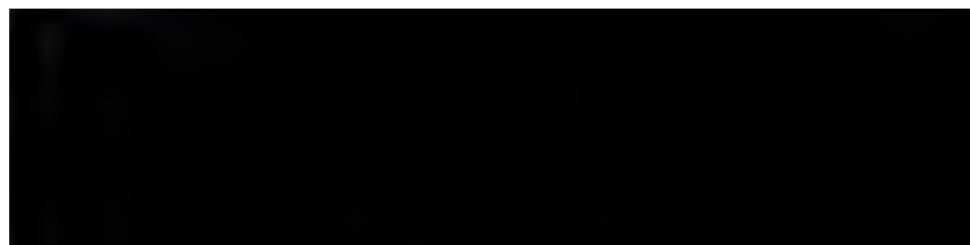


Trajenta®

w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	5
Streszczenie	6
1 Wstęp	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja	9
2.2 Etiologia i patogeneza	9
2.3 Obraz kliniczny	9
2.4 Epidemiologia.....	9
2.5 Rozpoznanie i diagnostyka	11
2.6 Leczenie cukrzycy typu 2.....	12
2.6.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2.....	14
2.6.2 Obecnie dostępne leki przeciwcukrzycowe w Polsce.....	17
2.7 Rekomendacje refundacyjne	17
3 Interwencja.....	20
4 Komparatory	22
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	22
4.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów.....	24
4.2.1 Pochodne sulfonilomocznika	24
4.2.2 Inhibitory DPP-4	25
4.2.3 Insulina	26
5 Oceniane punkty końcowe	28
6 Schemat PICO	29
Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy – stan na dzień 1 lipca 2014 roku	31
Spis tabel.....	39
Spis rysunków.....	40
Piśmiennictwo	41

Skróty i akronimy

2-h PPG	glikemia poposiłkowa (2 godziny po posiłku) (ang. <i>postprandial glucose</i>)
ADA	American Diabetes Association
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</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>)
GIP	glukozozależny peptyd insulinotropowy
GLP	glipizyd (ang. <i>glucose-dependent insulinotropic peptide</i>)
GLP-1	glukopodobny peptyd-1 (ang. <i>glucagon-like peptide 1</i>)
HbA1C	poziom hemoglobiny glikowanej
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
IDF	International Diabetes Federation
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
MET	Metformina
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OAD	doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. <i>Oral Antidiabetic Drug</i>)
PPAR γ	receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
SU	Sulfonylomocznik
TZD	Tiazolidynodion
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Niniejszy dokument przedstawia wyniki analizy problemu decyzyjnego dla linagliptyny (Trajenta®) stosowanej – zgodnie z wnioskowanym wskazaniem – w skojarzeniu z metforminą (kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; terapia dwulekowa) lub z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; terapia trzylekowa) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Produkt leczniczy Trajenta® zawiera substancję czynną linagliptynę, należącą do grupy inhibitorów DPP-4. Wskazanie rejestracyjne jest szersze niż wskazanie wnioskowane i zakłada możliwość stosowania linagliptyny także w monoterapii (u pacjentów, dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek) oraz w skojarzeniu z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Trajenta® w dawce 5 mg w opakowaniu 30 tabletek, [REDACTED].

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, która charakteryzuje się występowaniem hiperglikemii wynikającej z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności. Cukrzyca obecnie jest uznawana za chorobę społeczną. Chorobowość na cukrzycę typu 2 w Polsce szacowana jest na około 1,6-4,7%. Według danych International Diabetes Federation, w 2012 roku w Polsce było około 3,08 mln osób w wieku 20-79 lat z cukrzycą, w tym 1,1 mln z cukrzycą nierozpoznaną. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi około 87,5%, co daje około 2,7 miliona osób w Polsce dotkniętych tym schorzeniem.

W leczeniu cukrzycy typu 2 ważną rolę odgrywa zmiana stylu życia – zwiększenie aktywności fizycznej oraz odpowiednia dieta. Jeżeli pomimo zmiany stylu życia nie udaje się osiągnąć poprawy glikemii, wówczas stosuje się doustne leki przeciwcukrzycowe. Lekiem pierwszego rzutu jest zazwyczaj metformina. W przypadku niedostatecznej kontroli glikemii stosuje się terapię skojarzoną – dwu- a także trójlekową. Do najczęściej stosowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się: metforminę, pochodne sulfonylomocznika, akarbozę, agonisty receptora GLP-1, inhibitory DPP-4 oraz pochodne tiazolidynodionu. Przy nieskuteczności leków doustnych ostatnim etapem leczenia jest insulinoterapia. W Polsce refundowane są obecnie przeciwcukrzycowe leki doustne z grup: pochodnych sulfonylomocznika, metforminy, a także akarbozy. Żaden z preparatów inhibitorów DPP-4 nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych w Polsce.

Na podstawie przeprowadzonej analizy zaproponowano następujące komparatory dla linagliptyny (w skojarzeniu z metforminą oraz w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika):

- terapia dwulekowa – metformina z: pochodnymi sulfonylomocznika, innymi inhibitorami DPP-4 albo insuliną bazalną;
- terapia trójlekowa – metformina z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z: innymi inhibitorami DPP-4 albo insuliną bazalną.

W analizie skuteczności klinicznej ocenione powinny być punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii najczęściej wymieniane w wytycznych. W zakresie skuteczności leczenia należy ocenić przede wszystkim zmiany poziomu HbA1c. Zgodnie z wytycznymi, związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA1c) jest udowodniony. Utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje zatem głównym celem terapii. W analizie zostaną uwzględnione także inne punkty związane z glikemią, takie jak: poposiłkowe stężenie glukozy i zmiana stężenia glukozy na czczo, oraz inne ważne punkty końcowe raportowane w badaniach klinicznych. W zakresie bezpieczeństwa ocenić należy m.in. zgony, zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem), ryzyko hipo- i hiperglikemii, zmianę masy ciała, przerwanie terapii.

1 Wstęp

Niniejszy dokument przedstawia wyniki analizy problemu decyzyjnego dla linagliptyny (Trajenta®) stosowanej w skojarzeniu z metforminą (kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; terapia dwulekowa) lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; terapia trzylekowa) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wskazanie to jest węższe niż wskazanie zarejestrowane, w ramach którego jest możliwe stosowanie linagliptyny również w monoterapii u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, oraz 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.

Produkt leczniczy Trajenta® dostępny jest w dawce 5 mg w opakowaniach: 10 tabl. (EAN: 5909990896080), 14 tabl. (EAN: 5909990896097), 28 tabl. (EAN: 5909990896103), 30 tabl. (EAN: 5909990896141), 56 tabl. (EAN: 5909990896158), 60 tabl. (EAN: 5909990896165), 84 tabl. (EAN: 5909990896172), 90 tabl. (EAN: 5909990896189), 98 tabl. (EAN: 5909990896196), 100 tabl. (EAN: 5909990896202), 120 tabl. (EAN: 5909990896233). Podmiot Odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Trajenta® w dawce 5 mg w opakowaniu 30 tabletek, ██████████.

Celem niniejszej analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dla tego leku i wnioskowanego wskazania, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych. W szczególności celem jest zdefiniowanie kontekstu analizy według schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, które charakteryzują się występowaniem hiperglikemii 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. Cukrzyca typu 2 wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, które rozwija się w warunkach insulinooporności. Cukrzyca obecnie uznawana jest za chorobę społeczną [16].

2.2 Etiologia i patogeneza

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają dwa zjawiska:

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi (otyłość, mała aktywność fizyczna, inne czynniki zagrożenia),
- różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność [16].

2.3 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). 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 (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*; grupa rzadkich i uwarunkowanych genetycznie postaci cukrzycy, których objawy pojawiają się u osób w wieku 15-35 lat, a ich przebieg kliniczny jest zbliżony do cukrzycy typu 2). Obecność cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub otyłości w rodzinie chorego przemawia w sytuacjach wątpliwych bardziej za cukrzycą typu 2 niż 1 [16].

2.4 Epidemiologia

Cukrzycę zalicza się do chorób społecznych. 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 (od 45 do 64 lat). Zjawisko to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. 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 nie-rozpoznana [16].

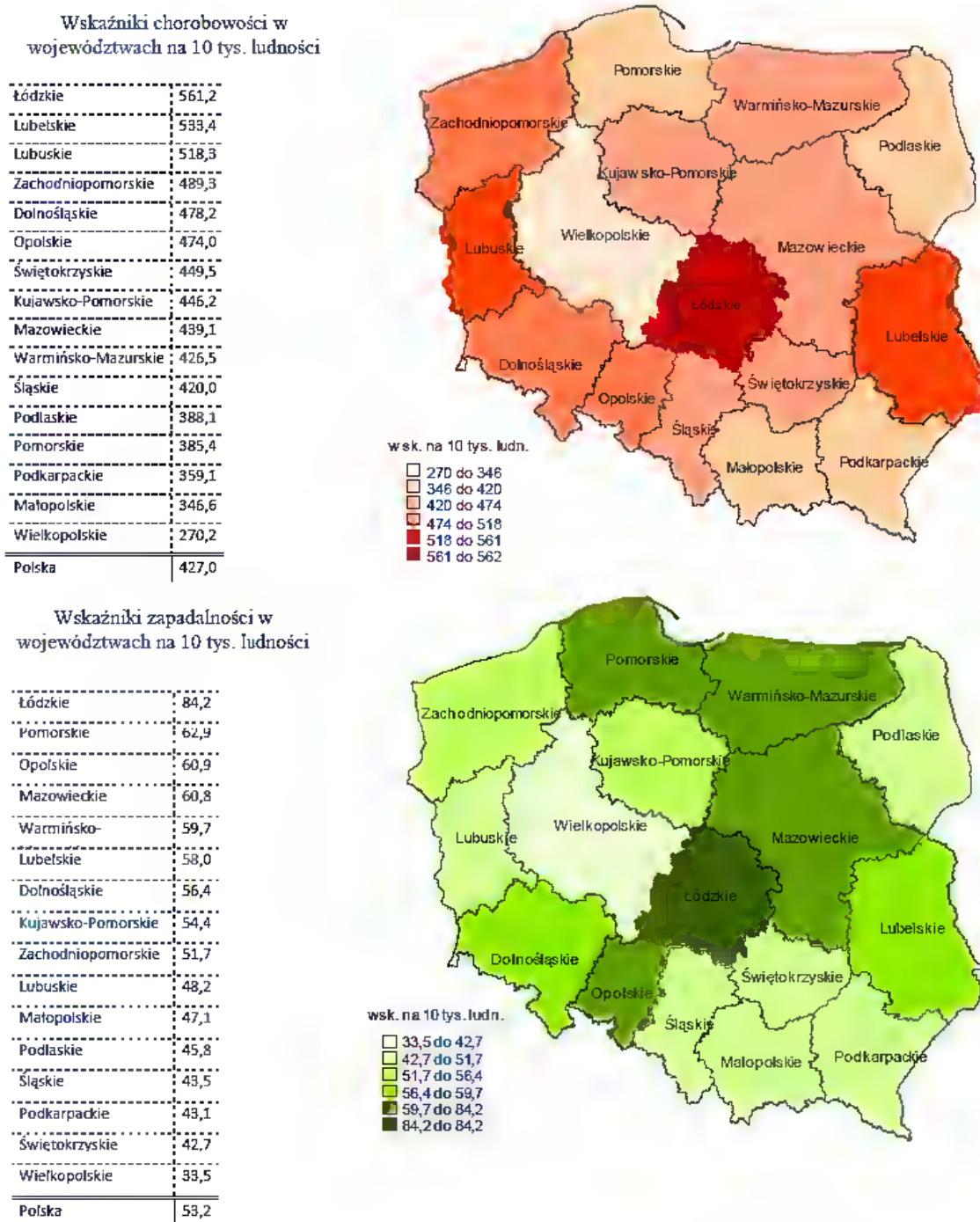
Trudno określić jednoznacznie zachorowalność i zapadalność na cukrzycę typu 2 w Polsce, ponieważ różne źródła podają odmienne dane epidemiologiczne. I tak, według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez International Diabetes Federation [16], w 2013 roku w Polsce było około 1,88 miliona osób w wieku 20-79 lat z cukrzycą. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi około 87,50% [11], co daje około 1,65 miliona osób w Polsce z tą chorobą. Dane NFZ przywoływane przez AOTM wskazują, że w Polsce w 2011 i 2012 roku było odpowiednio 2,27 mln i 2,22 mln osób chorych na cukrzycę typu 2 [1].

Zgodnie z [16], współczynnik chorobowości dla cukrzycy typu 2 w Polsce wynosi 1,6-4,7%, 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 na 100 000 osób na rok. Najczęstszy wiek zachorowania to powyżej 30. roku życia, zapadalność zwiększa się zaś 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). Około 70% zgonów następuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

Według danych ze sprawozdań M-11 z poszczególnych województw, wskaźnik chorobowości na cukrzycę (typu 1 i 2)* w 2011 roku w Polsce wynosił 427,0 na 10 000 osób, natomiast wskaźnik zapadalności – 53,2 na 10 000 osób (patrz: Rysunek 1).

* Zgodnie z publikacją „około 80-85% wszystkich pacjentów z cukrzycą stanowią chorzy na cukrzycę typu 2”.

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



Źródło: [28]

2.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Zgodnie z kryteriami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [22], diagnozę cukrzycy można postawić w sytuacji, gdy występuje:

- glikemia przygodna oznaczana w próbce krwi pobranej o dowolnej porze, niezależnie od posiłku (wynosząca co najmniej 200 mg/dl (11,1 mmol/l));
- glikemia na czczo oznaczana w próbce krwi pobranej po upływie 8-14 godzin od ostatniego posiłku (dwukrotne stwierdzenie wartości wynoszącej co najmniej 126 mg/dl (7,0 mmol/l));
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (stwierdzenie wartości równej lub przekraczającej 200 mg/dl (11,1 mmol/l)).

Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdzie wymagane jest dwukrotne potwierdzenie zaburzeń.

Obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia HbA1c* do diagnostyki cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną (odcinka) HbA1c w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji.

Dodatkowe badania laboratoryjne mające na celu diagnozę, a także monitorowanie choroby, obejmują m.in. pomiary: poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenia fruktoaminy, stężenia insuliny we krwi, stężenia peptydu C we krwi oraz oznaczenie: obecności glukozy w moczu (glikozuria), obecności ciał ketonowych w moczu (ketonuria) i we krwi (ketonemia), przeciwciał przeciwko antygenom wysp Langerhansa (przeciwciał przeciwwyspowych).

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.

2.6 Leczenie cukrzycy typu 2

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [22] jako cele leczenia cukrzycy należy rozumieć uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, masy ciała. W przypadku kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej przyjęto, że ogólnie poziom HbA1c nie powinien przekraczać 7% (≤ 53 mmol/mol) (dla szczególnych grup pacjentów, patrz: [22]). Kryteria wyrównania gospodarki lipidowej wynoszą zaś:

- stężenie cholesterolu całkowitego: < 175 mg/dl ($< 4,5$ mmol/l);
- stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l);

* Odsetek HbA1c odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 60% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczeń.

- stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l);
- stężenie cholesterolu frakcji HDL: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) [dla kobiet wyższe o 10 mg/dl (o 0,275 mmol/l)];
- stężenie cholesterolu „nie HDL”: < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l);
- stężenie triglicerydów: < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).

Przyjęto, że kryteria wyrównania ciśnienia tętniczego wynoszą: ciśnienie skurczowe: < 140 mm Hg; ciśnienie rozkurczowe: < 90 mm Hg. Tabela 1 przedstawia związek między wartościami HbA1c a poziomem glukozy w osoczu, uzyskany metodami regresji liniowej.

Tabela 1. Związek między odsetkiem HbA1c a średnim stężeniem glukozy w osoczu

HbA1c		Stęż. glukozy w osoczu	
(%)	[mmol/mol]	[mg/dl]	[mmol/l]
5	31	97	5,4
6	42	126	7,0
7	53	154	8,6
8	64	183	10,2
9	75	212	11,8
10	86	240	13,4
11	97	269	14,9
12	108	298	16,5

Źródło: [22]

W leczeniu cukrzycy typu 2 ważną rolę odgrywa zmiana stylu życia – zwiększenie aktywności fizycznej oraz odpowiednia dieta. Jeżeli pomimo zmiany stylu życia nie udaje się osiągnąć poprawy glikemii, wówczas stosuje się doustne leki przeciwcukrzycowe. Przy nieskuteczności leków doustnych ostatnim etapem leczenia jest insulinoterapia. W poniższej tabeli (Tabela 2) opisano najważniejsze leki doustne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 i ich właściwości. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono zaś aktualne wytyczne kliniczne, a także obecnie stosowaną praktykę lekarską w Polsce.

Tabela 2. Najważniejsze leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Mechanizm	Efekt	Przeciwwskazania
Metformina	Aktywacja kinazy AMP	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie; poprawa wrażliwości obwodowej na insulinę	Śpiączki cukrzycowe, niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm
Pochodne sulfonylomocznika	Zamknięcie kanałów K _{ATP} błony komórkowej komórek beta trzustki	Zwiększenie wydzielania insuliny	Śpiączki cukrzycowe, niewydolność narządów (serca, wątroby, nerek), ciąża
Akarboza (inhibitor alfa-glukozydazy)	Hamowanie alfa-glukozydazy jelitowej	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Choroby przewodu pokarmowego, ciąża
Agoniści receptora GLP-1	Pobudzenie receptorów GLP-1	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Neuropatia żołądkowo-jelitowa, brak rezerw komórki beta
Inhibitory DPP-4	Hamowanie aktywności DPP-4 i zwiększenie stężenia GLP-1 i GIP po posiłkach	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Niewydolność nerek, niewydolność wątroby
Pochodne tiazolidyno-	Selektywny agonista	Zmniejszanie insulinoopor-	Niewydolność krążenia,

dionu	jądrowego receptora PPARy	ności w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby	ostry zespół wieńcowy, zaburzenia czynności wątroby, kwasica ketonowa lub stan przedśpiączkowy, związany z cukrzycą
--------------	---------------------------	--	---

Źródło: [16] oraz [8]

2.6.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u dorosłych z cukrzycą typu 2:

- wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 roku – PTD 2013 [22],
- wytyczne International Diabetes Federation z 2012 roku – IDF 2012 [17],
- wytyczne American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes z 2012 roku – ADA/EASD 2012 [19],
- wytyczne American Diabetes Association z 2013 roku – ADA 2013 [5],
- wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence z 2010 roku – NICE 2010 [29],
- wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network z 2010 roku – SIGN 2010 [25],
- wytyczne American Association Of Clinical Endocrinologists z 2013 roku – AACE 2013 [12].

Wszystkie zidentyfikowane wytyczne jako lek pierwszego wyboru wskazują metforminę, natomiast w przypadku niepowodzenia terapii zalecają dodawanie do uprzednio stosowanego leku kolejnych substancji czynnych (stosowanie terapii dwulekowej, a następnie trzylekowej). Ostatnią opcją terapeutyczną, według wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, jest insulinoterapia. **Należy podkreślić, że we wszystkich wytycznych inhibitory DPP-4 są uznawane za opcję terapeutyczną** (na różnych etapach leczenia). Szczegółowe opisy poszczególnych zaleceń przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
PTD 2013	<p>PTD zaleca stosowanie w pierwszym etapie 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 niedocukrzeniem lub z nieprawidłową czynnością nerek.</p> <p>W dalszych etapach leczenia zalecana jest terapia dwulekowa lub trójlekowa. Spośród terapii dwulekowych, Towarzystwo zaleca skojarzenie metforminy z pochodną sulfonilomocznika, 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. Należy podkreślić, że Towarzystwo dopuszcza pominięcie tego etapu leczenia i przejście od razu do następnego, jeżeli lekarz uzna takie postępowanie za uzasadnione.</p> <p>W trzecim etapie zalecana jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim insulina bazalna, analog dłużej działający), ewentualnie w skojarzeniu z metforminą.</p> <p>W czwartym etapie Towarzystwo zaleca insulinę złożoną, podobnie jak poprzednio, również w ewentualnym skojarzeniu z metforminą.</p>
IDF 2012	<p>Wytyczne IDF jako leczenie pierwszego rzutu wskazują metforminę, a w przypadku jej nietolerancji – pochodne sulfonilomocznika lub inhibitor alfa-glukozydazy. 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, inhibitora DPP-4 lub tiazolidynodionu.</p> <p>Terapia trzeciego rzutu obejmuje insulinę bazalną 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 agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Terapia czwartej linii obejmuje insulinę bazalną lub insuliny mieszane lub też intensyfikację insuliny, jeżeli leczenie tą substancją zostało rozpoczęte już wcześniej.</p>
ADA/EASD 2012	<p>Europejsko-amerykańskie stanowisko jako leczenie pierwszego rzutu wskazuje metforminę. W przypadku nietolerancji metforminy, alternatywne opcje terapeutyczne obejmują pochodne sulfonilomocznika, glinidy, pioglitazon lub inhibitory DPP-4. W wyjątkowych sytuacjach, przy dużej masie ciała, możliwe jest zastosowanie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Terapia drugiego rzutu obejmuje leczenie dwulekowe przy użyciu metforminy skojarzonej z pochodną sulfonilomocznika, tiazolidynodionem, inhibitorem DPP-4, agonistą receptora GLP-1 lub insuliną (najczęściej bazalną).</p> <p>Terapia trzeciej linii powinna być terapią trzylekową – do uprzednio stosowanego schematu terapeutycznego należy dodać kolejny, trzeci lek. Możliwe są następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika oraz z tiazolidynodionem lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1, lub insuliną; • metformina w skojarzeniu z tiazolidynodionem oraz z pochodną sulfonilomocznika lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1, lub insuliną; • metformina w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 oraz z pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidynodionem, lub insuliną; • metformina w skojarzeniu z agonistą receptora GLP-1 oraz z pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidynodionem, lub insuliną; • metformina w skojarzeniu z insuliną oraz z tiazolidynodionem lub inhibitorem DPP-4, lub agonistą receptora GLP-1.
ADA 2013	<p>Metformina jest preferowanym lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2, jeżeli brak jest przeciwwskazań i jest tolerowana (siła dowodu naukowego: poziom A). U nowo zdiagnozowanych pacjentów z wyraźnymi objawami lub znacznie podwyższonym poziomem glukozy we krwi i HbA1c należy rozważyć insulinoterapię, z dodatkowymi lekami lub bez nich, od samego początku (siła dowodu naukowego: poziom E).</p> <p>Jeżeli monoterapia (bezinsulinowa) nie osiągnie zakładanego celu w przeciągu 3-6 miesięcy, należy dodać drugi doustny lek, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę (siła dowodu naukowego: poziom A).</p> <p>Przy wyborze środka farmakologicznego powinno się stosować podejście zindywidualizowane („zorientowane na pacjenta”). Powinno wziąć się zatem pod uwagę: skuteczność terapii, jej koszt, możliwe efekty uboczne, wpływ na masę ciała, choroby współistniejące, ryzyko hipoglikemii oraz preferencje pacjenta (siła dowodu naukowego: poziom E).</p> <p>Ze względu na postępujący charakter cukrzycy typu 2, leczenie insuliną jest ostatecznie wskazane dla wielu pacjentów (siła dowodu naukowego: poziom B).</p>

NICE 2010	<p>Brytyjskie wytyczne NICE zalecają zastosowanie metforminy w pierwszej linii leczenia. Instytut wskazuje również, iż można rozważyć zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika, gdy pacjent nie ma nadwagi, metformina jest nietolerowana lub przeciwwskazana lub wymagana jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na objawy hiperglikemii.</p> <p>W leczeniu drugiego rzutu zalecane jest skojarzenie metforminy z pochodnymi sulfonilomocznika. Należy rozważyć zastąpienie sulfonilomocznika inhibitorem DPP-4 lub tiazolidynodionem w przypadku znaczącego ryzyka hipoglikemii lub przy nietolerancji sulfonilomocznika. Możliwe jest także dodanie inhibitora DPP-4 do sulfonilomocznika, jeśli ten był stosowany w leczeniu pierwszego rzutu.</p> <p>W przypadku niepowodzenia takiej terapii zalecane jest skojarzenie metforminy z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z insuliną. Można rozważyć dodanie zamiast insuliny sitagliptyny lub tiazolidynodionu. W szczególnych przypadkach można też rozważyć dodanie eksenatydu do skojarzenia metforminy z sulfonilomocznikiem.</p> <p>Czwarta linia terapii obejmuje zwiększenie dawki insuliny. W szczególnych przypadkach można rozważyć pioglitazon.</p> <p>Akarbozę należy rozważyć wyłącznie w przypadku braku możliwości stosowania innego doustnego leku obniżającego poziom glukozy.</p>
SIGN 2010	<p>Szkocka SIGN w pierwszej kolejności zaleca stosowanie metforminy albo alternatywnie pochodnych sulfonilomocznika w przypadku przeciwwskazań do metforminy lub utraty wagi/objawów osmotycznych.</p> <p>W przypadku niepowodzenia takiej terapii zalecana jest terapia dwulekowa – zazwyczaj stosowane jest dodanie pochodnych sulfonilomocznika do metforminy. Jako drugi lek można także rozważyć – w szczególnych przypadkach – tiazolidynodiony lub inhibitory DPP-4 (inhibitory DPP-4 mogą być stosowane do poprawy kontroli glukozy we krwi u osób z cukrzycą typu drugiego; siła dowodu naukowego: poziom A).</p> <p>Trzecia linia leczenia zakłada dodanie (lub zastąpienie) trzeciego doustnego leku przeciwcukrzycowego (zazwyczaj tiazolidynodionu lub inhibitora DPP-4) albo leku do iniekcji: insuliny albo agonisty receptora GLP-1 do przyjmowanych wcześniej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.</p>
AACE 2013	<p>Amerykańskie wytyczne AACE zalecają stosowanie monoterapii w przypadku poziomu HbA1c < 7,5% u osób wcześniej nieleczonych. Jako leki pierwszego rzutu zalecane są (w kolejności zalecenia): metformina, agonista receptora GLP-1, inhibitory DPP-4 oraz akarboza. Można także stosować (z ostrożnością): inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2), tiazolidynodiony oraz pochodne sulfonilomocznika. Jeżeli poziom HbA1c utrzymuje się powyżej 6,5% w ciągu 3 miesięcy lub jeżeli u nielezonego wcześniej pacjenta poziom HbA1c > 7,5%, wówczas zalecana jest terapia dwulekowa. W terapii dwulekowej stosuje się (w kolejności zalecenia) metforminę lub inny lek pierwszego rzutu w skojarzeniu z: agonistą receptora GLP-1, inhibitorem DPP-4, tiazolidynodionem, inhibitorem kotransportera glukozy-sodowego, insuliną bazalną (ostatnie trzy leki z dużą ostrożnością), kolesewelamem, bromokryptyną, akarbozą lub pochodną sulfonilomocznika (z ostrożnością). W przypadku niepowodzenia terapii dwulekowej w przeciągu 3 miesięcy, dodaje się trzeci lek. Następną linią leczenia jest dodanie bądź zwiększenie dawki insuliny. U pacjentów wcześniej nieleczonych z HbA1c > 9,0% zaleca się terapię dwu- lub trójlekową (w przypadku braku objawów) lub insulinoterapię ew. w skojarzeniu z innymi lekami (w przypadku doświadczania objawów).</p>

2.6.2 Obecnie dostępne leki przeciwcukrzycowe w Polsce

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych [20] we wskazaniu „cukrzyca” znajdują się następujące doustne leki przeciwcukrzycowe:

- preparaty metforminy – 53 produkty lecznicze; grupa limitowa 15.0,
- pochodne sulfonilomocznika – glimepiryd (51 produkty lecznicze), gliklazyd (10 produktów leczniczych) oraz glipizyd (1 produkt leczniczy); grupa limitowa 16.0,
- preparaty akarbozy – 5 produktów leczniczych; grupa limitowa 17.0.

Oznacza to, że obecnie pacjenci z cukrzycą typu 2 mają w Polsce możliwość korzystania przede wszystkim ze znanych od ponad 50 lat dwóch rodzajów leków doustnych: metforminy i pochodnych sulfonilomocznika, które nie zapewniają możliwości skutecznej kontroli cukrzycy typu 2, ponieważ w rzeczywistości jedynie 28% pacjentów leczonych tymi lekami w Polsce ma prawidłowo kontrolowaną glikemię [4].

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (preparaty eksenatydu i liraglutytu), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny, linagliptyny oraz alogliptyny*) oraz pochodna sulfonilomocznika – gliklidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon i repaglinid – leki będące przedstawicielami odpowiednio glitazonów (pochodne tiazolidynodionu) i glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny) [16]. Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu – pioglitazon.

Dodatkowo we wskazaniu „cukrzyca” refundowana jest insulina (ludzka i analogi insuliny ludzkich oraz długodziałające analogi insuliny).

Szczegółowy wykaz wszystkich leków refundowanych we wskazaniu „cukrzyca” wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania zawiera Aneks 1.

2.7 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy Trajenta® (linagliptyna) był już przedmiotem obrad Rady Przejrzystości w dniu 12 marca 2012 roku (Stanowisko Rady Przejrzystości 12/2012). Rada uznała wówczas za niezasadne zakwalifikowanie przedmiotowego produktu leczniczego we wskazaniu „w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona) jako świadczenia gwarantowanego”. Jako uzasadnienie Rada Przejrzystości wskazała mniejszą skuteczność linagliptyny od metforminy, zbyt małą ilość danych o bezpieczeństwie stosowania linagliptyny (jak i całej grupy DPP-4), wysokie koszty terapii w porównaniu z osiąganymi efektami klinicznymi oraz krótki okres od zarejestrowania leku.

* Alogliptyna została dopuszczona do obrotu przez EMA dnia 19.09.2013 roku.

W odniesieniu do argumentów przedstawionych wówczas przez Radę Przejrzystości, należy obecnie zauważyć, że:

- w ramach obecnego wniosku metformina nie jest komparatorem dla linagliptyny, w szczególności Podmiot Odpowiedzialny nie wnioskuje w ogóle o refundację linagliptyny w I linii leczenia; warto jednak w tym miejscu dodać, że linagliptyna, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, może być stosowana w monoterapii wśród pacjentów z nietolerancją metforminy lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania z powodu niewydolności nerek, co oznacza inną populację niż populacja chorych na cukrzycę typu 2 stosująca metforminę jako terapię pierwszego rzutu;
- od roku 2012 pojawiły się wyniki nowych badań klinicznych, w tym dotyczących bezpieczeństwa stosowania linagliptyny; do przedmiotowego wniosku dołączono poszerzoną analizę bezpieczeństwa;
- od daty wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA, 24 sierpnia 2011 rok) upłynęły trzy lata;
- w dniu 4 listopada 2013 roku wildagliptyna – substancja należąca do grupy inhibitorów DPP-4 – otrzymała pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości (Stanowisko RP nr 233/2013) oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (Rekomendacja nr 157/2013) w terapii dwu- i trzylekowej doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2*.

Przeszukano również strony internetowe agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowych produktów leczniczych następujących organizacji:

- Cembriidgeshire Joint Prescribing Group (CJPG) – 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;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia.

Tabela 4 przedstawia odnalezione rekomendacje refundacyjne. Na ich podstawie można stwierdzić, że finansowanie leku Trajenta® jest rekomendowane w znacznej liczbie przypadków, jednak z ograniczeniami odnośnie do miejsca w procesie terapeutycznym.

* W dniu 28.07.2014 roku (w momencie finalizowania prac nad niniejszym raportem) saksagliptyna (On-glyza®) oraz sitagliptyna (Januvia®) były przedmiotem posiedzenia Rady Przejrzystości i uzyskały pozytywną opinię, do której przychylił się także Prezes AOTM.

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

Kraj	Instytucja	Data	Rekomendacja i uzasadnienie
Wielka Brytania	CJPG [6]	19 lipca 2012	CJGP rekomenduje stosowanie linagliptyny jako „zielonego leku” („Green drug”) i lek ten jest odpowiedni do stosowania w ramach podstawowej i specjalistycznej opieki, ale z ograniczeniami odnośnie do miejsca w terapii. CJGP jako miejsce terapii linagliptyny określa drugą linię w skojarzeniu z metforminą albo pochodnymi sulfonilomocznika, jeśli metformina nie jest tolerowana oraz trzecią linię w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, jeśli stężenie glukozy we krwi jest nieodpowiednie. Jednocześnie CJGP zwraca uwagę, że ze względu na mechanizm działania leku (i innych inhibitorów DPP-4) nie jest on rekomendowany dla pacjentów z umiarkowaną lub silną niewydolnością nerek.
Francja	HAS [14, 15]	20 lipca 2012	Komisja Przejrzystości nie rekomenduje włączenia na listę leków refundowanych linagliptyny w monoterapii. Jednocześnie wydaje pozytywną decyzję refundacyjną w odniesieniu do terapii dwulekowej, w skojarzeniu z metforminą oraz trójlekowej w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem oraz metforminą. Proponowany poziom refundacji: 65%
		20 marca 2013	Negatywna opinia odnośnie do refundacji leku Trajenta w terapii skojarzonej z insuliną (terapia dwulekowa). Pozytywna opinia w sprawie refundacji leku Trajenta w skojarzeniu z metforminą i insuliną (terapia trójlekowa). Proponowany poziom refundacji: 65%
Szkocja	SMC [26]	11 stycznia 2013	Szkocka SMC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji linagliptyny z ograniczeniami względem zarejestrowanych wskazań. W monoterapii ograniczono populację do pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję zarówno metforminy, jak i pochodnych sulfonilomocznika. W terapii skojarzonej ograniczono pozytywną decyzję wyłącznie do terapii trójlekowej, tj. skojarzenia z metforminą i sulfonilomocznikiem. Druga linia leczenia nie była przedmiotem rozważań SMC. SMC nie było w stanie wydać pozytywnej rekomendacji dla wskazania stosowania linagliptyny w połączeniu z insuliną ponieważ nie wykazano efektywności kosztowej tego połączenia.
Walia	AWMSG [2, 3]	marzec 2013	Linagliptyna jest rekomendowana jako opcja dla walijskiego NHS w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych we wskazaniach zgodnych z zarejestrowanym wskazaniem.
		luty 2012	Linagliptyna nie jest rekomendowana jako opcja dla walijskiego NHS w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych we wskazaniach zgodnych z zarejestrowanym wskazaniem. Dowody naukowe przedstawione we wniosku nie były dostateczne dla AWMSG do wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.
Kanada	CDEC [7]	15 luty 2012	CDEC rekomenduje finansowanie linagliptyny jako trzeciego leku dodanego do metforminy i sulfonilomocznika u pacjentów stosujących terapię metforminą i sulfonilomocznikiem z nieodpowiednią kontrolą glikemii i tych, dla których insulina nie jest opcją terapeutyczną.
Holandia	CVZ [10]	27 luty 2012	W oparciu o określone kryteria można uznać linagliptynę za zamienną z sitagliptyną, wildagliptyną oraz saksagliptyną.
Australia	PBAC [23, 24, 21]	lipiec 2011	Australijski PBAC był za wydaniem pozytywnej decyzji refundacyjnej dla linagliptyny, odroczył jednak ostateczną decyzję dotyczącą refundacji linagliptyny (Trajenta®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem, do czasu otrzymania pozytywnego opracowania TGA.
		listopad 2011	PBAC wydał pozytywną decyzję dotyczącą refundacji linagliptyny (Trajenta®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem.
		lipiec 2012	PBAC wydał negatywną decyzję dotyczącą rozszerzenia refundacji linagliptyny (Trajenta®) w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (terapia trójlekowa) z powodu wysokiej niepewności odnośnie do efektywności klinicznej oraz wyników przedstawionych w analizie ekonomicznej.

3 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [9].

Trajenta® (linagliptyna)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	linagliptyna
Opatentowane nazwy handlowe	Trajenta
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), kod ATC: A10BH05
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Niemcy
Data dopuszczenia do obrotu w UE	24 sierpnia 2011

Skład jakościowy i ilościowy

Każda tabletkę zawiera 5 mg linagliptyny.

Wskazania do stosowania

Produkt Trajenta® jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

stosowanie w **monoterapii**

- u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek;

stosowanie w **terapii skojarzonej**

- w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- 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.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka linagliptyny wynosi 5 mg raz na dobę. W przypadku dodania linagliptyny do leczenia metforminą, dawkowanie metforminy należy utrzymać, a linagliptynę podawać jednocześnie. Podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub

z insuliną, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, może być konieczne zmniejszenie dawki sulfonilomocznika lub insuliny.

Należy także podkreślić, że wydalanie linagliptyny z organizmu odbywa się głównie drogą pozanerkową (przez przewód pokarmowy). Dla porównania, 75-80% sitagliptyny, 85% wildagliptyny, 75% saksagliptyny i 60-70% alogliptyny jest wydalone z organizmu przez układ moczowy [13]. Dlatego też u pacjentów nie jest konieczne dostosowywanie dawki linagliptyny ze względu na stopień niewydolności nerek, w przeciwieństwie do komparatorów.

Mechanizm działania

Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptydylopeptydaza 4, EC 3.4.14.5) – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP. 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 in vitro.

4 Komparatory

Niniejszy rozdział przedstawia charakterystykę komparatorów dla linagliptyny, uwzględnionych w przeglądzie systematycznym i dalszych analizach HTA, oraz zawiera uzasadnienie ich wyboru.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych 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 stosowanymi;
- najtańszymi;
- najskuteczniejszymi;
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Niniejsza analiza dotyczy zastosowania linagliptyny w terapii dwulekowej (w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii) oraz w terapii trzylekowej (w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii) w leczeniu cukrzycy typu 2. Zastosowanie linagliptyny w tym miejscu terapeutycznym rekomendują zagraniczne Agencje Technologii Medycznych, w tym francuska HAS oraz brytyjski CJGP (por. Rozdział 2.7).

W raporcie nie uwzględniono możliwości stosowania linagliptyny w monoterapii, ponieważ dotyczy ona bardzo specyficznej grupy pacjentów, z nietolerancją metforminy. Implikuje to brak rozważania dalszych opcji terapeutycznych, w których linagliptyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, z pominięciem metforminy. Ponadto, wskazanie wnioskowane nie obejmuje stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą oraz insuliną.*

*Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, linagliptynę można stosować w skojarzeniu z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy. Na podstawie wytycznych założono, że po włączeniu insuliny bazalnej intensyfikacja leczenia następuje przez dalszą terapię insulinami. Połączenie linagliptyny z insuliną ma więc miejsce w wyniku dołączenia insuliny do linagliptyny a nie odwrotnie. Adresuje to zatem inny problem decyzyjny, gdyż decyzja o stosowaniu linagliptyny musiała zostać podjęta wcześniej. Niemniej jednak, w Analizie skuteczności klinicznej przedstawiono badania ukazujące skuteczność leczenia linaglipty-

Opierając się na wytycznych klinicznych oraz wykazie leków refundowanych w Polsce, z listy potencjalnych komparatorów wykluczono agonisty receptora GLP-1 oraz pochodne tiazolidynidionu, ponieważ leki te nie są obecnie refundowane w Polsce. Pominęto także akarbozę, pomimo że jest to substancja refundowana w Polsce. Wynika to z faktu, że w wytycznych praktyki klinicznej (m.in. ADA 2013, ADA/EASD 2012, NICE 2010 – por. Rozdział 2.6.1) akarboza była wymieniana rzadziej, raczej jako lek dodatkowy w przypadku braku możliwości stosowania innych leków doustnych, lub w ogóle jej nie wymieniano.

Z oczywistych powodów komparatorem nie jest metformina.

Jako komparator dla przedmiotowego produktu leczniczego uznano ostatecznie: pochodne sulfonylomocznika (w terapii dwulekowej), inne inhibitory DPP-4 oraz insulinę bazalną*.

Wprawdzie żadna z substancji czynnych z grupy inhibitorów DPP-4 nie jest obecnie refundowana w Polsce, jednakże przynależność linagliptyny do tej grupy sprawia, że zostały one uznane za potencjalne komparatory, szczególnie w analizie klinicznej. Dodatkowo, w dniu 4 listopada 2013 roku wildagliptyna otrzymała pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości (Stanowisko RP nr 233/2013) oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (Rekomendacja nr 157/2013)[†] w terapii dwu- i trzylekowej doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2. Oznacza to, że wkrótce wildagliptyna może znaleźć się w wykazie leków refundowanych, więc tę substancję jako przedstawiciela grupy DPP-4 warto rozważyć jako komparator w analizie ekonomicznej.

Tak więc w ramach terapii dwulekowej komparatorem dla połączenia linagliptyny z metforminą są terapie skojarzone:

- metformina + pochodne sulfonylomocznika,
- metformina + inne inhibitory DPP-4,
- metformina + insulina bazalna.

W ramach terapii trójlekowej komparatorem dla połączenia linagliptyny z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika są terapie skojarzone:

- metformina + pochodne sulfonylomocznika + inne inhibitory DPP-4,

ny z insuliną (z lub bez metforminy) w porównaniu z placebo, aby pokazać jak najszerszy kontekst kliniczny.

* Należy nadmienić, że o ile z perspektywy HTA traktowanie insuliny jako komparatora doustnych leków jest zasadne, to z perspektywy klinicznej takie porównanie nie jest oczywiste. W analizie uwzględniono insulinę jako komparator wyłącznie z powodu formalnego obowiązku porównania przedmiotowego leku z terapią refundowaną (w ramach terapii trójlekowej możliwe więc było wyłącznie porównanie z insuliną).

[†] W dniu 28.07.2014 roku (w momencie finalizowania prac nad niniejszym raportem) saksagliptyna (Onglyza®) oraz sitagliptyna (Januvia®) były przedmiotem posiedzenia Rady Przejrzystości i uzyskały pozytywną opinię, do której przychylił się także Prezes AOTM.

- metformina + pochodne sulfonilomocznika + insulina bazalna.

Z uwagi na dostępność badań powyższe porównania w większości należy wykonać z wykorzystaniem porównań pośrednich.

4.2 Charakterystyki poszczególnych komparatorów

Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki uwzględnionych w przeglądzie komparatorów: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4 oraz insuliny bazalnej. Podstawowe informacje dotyczące mechanizmów ich działania, efektów klinicznych oraz przeciwwskazań opisano w Tabeli 2.

4.2.1 Pochodne sulfonilomocznika

Pochodne sulfonilomocznika działają w trzech mechanizmach: pobudzają wydzielanie insuliny z komórek β wysp trzustkowych, mają receptorowe działanie na inne narządy oraz metaboliczne działanie pozatrzustkowe. Do ich działań niepożądanych można zaliczyć przede wszystkim hipoglikemię oraz przyrost masy ciała [16].

Aktualnie znanych i stosowanych jest wiele leków hipoglikemizujących będących pochodnymi sulfonilomocznika. Różnią się one między sobą czasem, siłą działania i ryzykiem wywoływania hipoglikemii. Leki starsze – I generacji, to: tolbutamid, chlorpropamid, glipolamid, tolazamid. Leki II generacji to: glibenklamid, gliklazyd, glipizyd i glikwidon. Najnowszym lekiem III generacji jest glimepiryd [11]. W Polsce z grupy pochodnych sulfonilomocznika obecnie refundowane są trzy: glimepiryd, gliklazyd oraz glipizyd. Szczegóły dotyczące dawek, wielkości opakowania oraz odpłatności dla pacjenta przedstawiono w Aneks 1.

Poniżej zestawiono charakterystyki poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika refundowanych w Polsce pod względem wskazań, w których lek jest zarejestrowany. Zestawienie opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych odpowiednich leków.

Tabela 5. Charakterystyka poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika

Nazwa międzynarodowa	Wskazania
Glizlazidum	Cukrzyca insulinoniezależna typu 2 u dorosłych, kiedy przestrzeganie diety, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenia masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.
Glimepiride	Cukrzyca typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne. Może być również stosowany w leczeniu skojarzonym z metforminą (w niektórych ChPL – przyp. aut.)
Glipizide	Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna) w przypadkach, gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego.

4.2.2 Inhibitory DPP-4

Obecnie w Polsce żaden z preparatów inhibitorów DPP-4 nie jest refundowany. Zarejestrowane* są zaś preparaty sitagliptyny (produkty lecznicze: Januvia®, Efficib®, Ristaben®, Tesavel®, Xelevia® oraz produkty złożone z metforminą: Janumet®, Ristfor®, Velmetia®), wildagliptyny (produkty lecznicze: Galvus®, Jalra®, Xiliarx® oraz produkty złożone z metforminą: Eurecas®, Icandra®, Zomarist®), saksagliptyny (produkty lecznicze: Onglyza® oraz produkty złożone z metforminą: Komboglyze®) oraz linagliptyny (produkty lecznicze: Trajenta® oraz produkty złożone z metforminą: Jentadueto®). Mechanizm działania inhibitorów DPP-4 polega na szybkim i całkowitym hamowaniu DPP-4, następowego zwiększenia stężenie endogennych inkretyn: GLP-1 i GIP.

Warto podkreślić, że wydalanie sitagliptyny, saksagliptyny oraz wildagliptyny w odbywa się głównie przez układ moczowy [13], w przeciwieństwie do linagliptyny (por. rozdział 3). Dlatego też u pacjentów stosujących te substancje konieczne jest dostosowywanie dawki ze względu na stopień niewydolności nerek.

Poniższa tabela przedstawia wskazania, w którym leki są zarejestrowane. Zestawienie opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych odpowiednich leków.

Tabela 6. Charakterystyka zarejestrowanych preparatów inhibitorów DPP-4 (innych niż linagliptyna; produkty jednoskładnikowe)

Nazwa międzynarodowa	Wskazania
vildagliptinum	<p>W leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</p> <p>w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; <p>w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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>w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sulfonylomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. <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>

* Jak wspomniano w rozdziale 2.6.2, do zarejestrowanych inhibitorów DPP-4 należy także alogliptyna. Lek ten został jednak zarejestrowany dopiero pod koniec 2013 roku. Uznano, że komparatorami powinny być leki dłużej dostępne na rynku polskim i dlatego w analizie nie uwzględniono alogliptyny.

saxagliptinum	<p>leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:</p> <p>w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących wyłącznie diety i wysiłek fizyczny, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; <p>w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą, kiedy stosowanie samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii • pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe; • 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>w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. <p>W terapii skojarzonej z insuliną (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>
sitagliptinum	<p>W leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <p>w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów nie odpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; <p>w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 peroksyosomów typu gamma (PPARγ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARγ w monoterapii nie zapewni odpowiedniej kontroli glikemii; <p>w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; • agonistą receptora PPARγ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii. <p>Sitagliptyna jest również wskazana do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez) kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p>

4.2.3 Insulina

W najprostszej opcji terapeutycznej do dotychczas stosowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych dołącza się insulinę bazalną w jednym wstrzyknięciu na dobę, zwykle przed snem. W przypadku takiej terapii można stosować insuliny NPH (izofanowe) – insuliny długo działające albo długo działające analogi insuliny [16]. Insuliny ludzkie i ich analogi są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia oraz pory posiłków u poszczególnych chorych. W przypadku cukrzycy typu 2 najistotniej-

szym wskazaniem do leczenia insuliną jest wyczerpanie rezerw wydzielniczych komórek β i nieskuteczność leków doustnych następujące po ok. pięciu latach u 30% chorych [16].

Insuliny długo działające

Są to insuliny ludzkie, zawiesiny izofanowe. Insulina ludzka wytwarzana jest metodą rekombinacji DNA *E. coli* albo *S. cerevisiae*.

Szczegóły dotyczące dawek, wielkości opakowania oraz odpłatności dla pacjenta preparatów refundowanych przedstawiono w Aneks 1.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie najistotniejszych elementów charakterystyki produktu leczniczego – danych dotyczących wskazania, w których leki są zarejestrowane oraz refundowane w Polsce preparaty. Zestawienie opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych odpowiednich leków.

Tabela 7. Charakterystyka preparatów długo działających insulin.

Nazwa międzynarodowa	Wskazania	Preparaty refundowane w Polsce
Insulinum isophanum	Leczenie pacjentów z cukrzycą	Ins. Insulatard Penfill, Insuman Basal
Insolinum humanum	Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Cukrzyca u kobiet w ciąży.	Ins. Gensulin N, Ins. Humulin N, Insuman Basal SoloStar, Ins. Polhumin N

Długo działające analogi insulin

Alternatywą dla NPH stały się analogi długodziałające. Pozbawione wad NPH poprawiając komfort życia, ułatwiają osiągnięcie docelowych wartości glikemii na czczo bez zwiększania ryzyka hipoglikemii [16].

Poniższa tabela przedstawia zestawienie najistotniejszych elementów charakterystyki produktu leczniczego – danych dotyczących wskazania, w których leki są zarejestrowane oraz refundowane w Polsce preparaty. Zestawienie opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych odpowiednich leków.

Tabela 8. Charakterystyka preparatów długo działających insulin.

Nazwa międzynarodowa	Wskazania	Preparaty refundowane w Polsce
Insulinum glargine	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.	Ins. Lantus
Insulinum detemirum	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.	Ins. Levemir

5 Oceniane punkty końcowe

W analizie efektywności klinicznej zostaną ocenione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii najczęściej wymieniane w wytycznych. W zakresie skuteczności leczenia ocenia się przede wszystkim zmiany poziomu HbA1c (w tym odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie poziomu poniżej określonej wartości granicznej). Zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2012 [19], związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA1c) jest udowodniony. Utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje zatem głównym celem terapii. Prospektywne randomizowane badania wykazały zmniejszenie liczby powikłań w cukrzycy typu 2 związanych z obniżeniem poziomu glikemii (patrz np. [27]). W wytycznych ADA oraz PTD zaleca się obniżenie poziomu HbA1c poniżej 7% (NICE rekomenduje 6,5%) dla większości pacjentów w celu redukcji mikronaczyniowych powikłań. Amerykańskie Towarzystwo ADA podkreśla, że poziom taki może być osiągnięty przy średnim stężeniu glukozy w osoczu na poziomie 8,3-8,9 mmol/l (150-160 mg/dl), stężeniu glukozy na czczo i przedposiłkowej na poziomie 7,2 mmol/l (130 mg/dl) oraz poposiłkowym stężeniu glukozy na poziomie 10 mmol/l (180 mg/dl). W analizie zostaną uwzględnione zatem i inne punkty związane z glikemią, takie jak: stężenie glukozy poposiłkowe (2-PPG) i zmianę stężenia glukozy na czczo (FPG) oraz inne ważne punkty końcowe raportowane w badaniach klinicznych.

Należy zaznaczyć, że w ostatnich latach w badaniach nt. leczenia cukrzycy nasila się trend uwzględniania nie tylko twardych punktów końcowych, mierzonych m.in. poziomem HbA1c, lecz także innych punktów, ważnych z punktu widzenia pacjenta, związanych z samopoczuciem i bezpieczeństwem (cf. [30]). Trend ten przejawia się chociażby w najnowszych wytycznych ADA (patrz: rozdział 2.6.1), zalecających uwzględnianie potrzeb i preferencji pacjenta. Także w polskich wytycznych PTD podkreśla się rolę indywidualizacji terapii.

W zakresie bezpieczeństwa zostaną ocenione m.in. zgony, zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem), ryzyko hipo- i hiperglikemii, zmianę masy ciała, przerwanie terapii.

6 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy ustalono następujący schemat PICO (Tabela 9).

Tabela 9 Schemat PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy na cukrzycę typu 2
Rodzaj interwencji (I)	Linagliptyna (Trajenta®)
Komparator (C)	<p>Terapia dwulekowa (w skojarzeniu z metforminą): inhibitory DPP-4 (saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna); insulina bazalna; pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd); placebo.</p> <p>Terapia trójlekowa (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika): inhibitory DPP-4 (saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna); insulina bazalna; placebo.</p>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności: zmiana poziomu HbA1c, odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0%, odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <6,5%, odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c o $\geq 0,5\%$, stężenie glukozy poposiłkowe (2-PPG), zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie terapii z powodu poważnych działań niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo jelitowym, infekcje, hiperglikemia, hipoglikemia, zmiana masy ciała.</p>

Opierając się na powyższym schemacie PICO zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny w ramach analizy klinicznej. Komparatory wraz z uzasadnieniem ich wyboru, a także oceniane punkty końcowe zostały szczegółowo opisane w rozdziałach 4 i 5 niniejszego raportu. Wnioski z analizy dostępnych dowodów naukowych posłużą do dalszego modelowania w ramach analiz – ekonomicznej i wpływu na budżet.

W analizie efektywności kosztowej należy wykonać porównanie linagliptyny w ramach terapii dwulekowej z pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną bazalną i przedstawicielem grupy inhibitorów DPP-4 (wildagliptyną, która jako pierwsza uzyskała pozytywną rekomendację), a w ramach terapii trójlekowej z insuliną bazalną oraz wildagliptyną. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzić należy analizę użyteczności kosztów, z powodu wpływu zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią na jakość życia chorych. Analizę zgodnie z wymogami formalnymi należy przeprowadzić z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika + pacjenta). W modelu należy uwzględnić zarówno

koszty substancji czynnych, jak i koszty zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią.

W ramach analizy wpływu na budżet można założyć dwuletni horyzont czasowy, podyktowany czasem trwania (ewentualnej) pozytywnej decyzji refundacyjnej. Z uwagi na postępujący charakter choroby i stopniowe włączanie kolejnych leków w ramach terapii, analiza należy przeprowadzić wspólnie dla terapii dwu- i trzylekowej. Dane dotyczące liczebności populacji cukrzyków typu 2 w Polsce wraz z rodzajem stosowanej terapii warto oszacować na podstawie polskich badań epidemiologicznych. Odsetek pacjentów, który rozpocznie terapię linagliptyną i będzie ją następnie kontynuował, z uwagi na brak danych sprzedażowych dotyczący innych leków z grupy DPP-4, można wyznaczyć w oparciu o dane refundacyjne leku w innych krajach.

Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy – stan na dzień 1 lipca 2014 roku

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Data wejścia w życie decyzji	Okres obowiąz. decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
Preparaty doustne									
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990765379	2014-01-01	2 lata	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,2	ryczałt	3,21
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	5909990765386	2014-05-01			8,3		3,2
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990765393	2014-01-01			6,72		3,2
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	5909990765409	2014-05-01			13,75		3,2
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990765423	2014-01-01			8,08		3,2
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 kaps.	5909990765430	2014-05-01			15,91		3,2
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	5909990698141	2014-01-01			8,3		3,2
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	5909990698172	2014-01-01			12,05		3,2
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	5909990698257	2014-01-01			11,93		3,2
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl.	5909990698271	2014-01-01			18,17		4,08
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990078943	2014-01-01			4,77		3,78
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	5909990078950	2014-01-01			9,44		4,25
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990078974	2014-01-01			8,37		3,2
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl.	5909990078981	2014-01-01			16,37		3,2
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990079001	2014-01-01			7,02		3,2
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	5909990079025	2014-01-01			13,52		3,2
	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 kaps.	5909990789306	2012-09-01			13,95		3,2
	Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990717248	2014-01-01			8,59		3,4
	Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990789276	2014-01-01			5,43		4,44
	Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990789290	2014-01-01			8,12		4,19
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	5909990213429	2014-01-01	15,72	12,63				
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 kaps.	5909990213436	2012-09-01	31,78	22,4				

Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	5909990624751	2014-01-01		10,81	9,82
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 kaps.	5909990624768	2012-09-01		21,35	16,16
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	2012-09-01		42	28,42
Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598	2014-01-01		7,97	3,2
Metfogamma 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909991033019	2014-01-01		4,38	3,39
Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909991032913	2014-01-01		6,23	3,2
Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	2014-01-01		8,3	3,2
Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	2013-11-01		15,91	3,2
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	2014-01-01		4,8	3,81
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253	2013-09-01		8,3	3,2
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	2014-01-01		7,58	3,65
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260	2013-09-01		13,75	3,2
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	2014-01-01		9,47	8,48
Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990705474	2014-01-01		3,58	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990705726	2014-01-01		5,55	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990705894	2014-01-01		6,78	3,2
Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018	2014-01-01		4,15	3,2
Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl.	5909990928019	2014-01-01		7,02	3,2
Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990495115	2014-01-01		4,15	3,2
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990220984	2014-01-01		8,3	3,2
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl.	5909990220991	2014-01-01		15,9	3,2
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl.	5909990221004	2014-01-01		23,1	4,8
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl.	5909990221028	2014-01-01		30,09	6,4
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	2014-03-01		12,21	3,2
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990457212	2014-01-01		4,6	3,61
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	5909990457229	2014-01-01		8,3	3,2
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990457236	2014-03-01		15,91	3,2
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl.	4013054024348	2014-03-01		19,87	4,08

	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990457311	2014-01-01			7,13		3,2
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990457328	2013-07-01			13,75		3,2
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335	2014-03-01			25,97		5,44
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	5909990359912	2014-01-01	2 lata	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	13,12	ryczałt	10,83
	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093	2012-11-01			17,63		12,6
	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990443017	2014-01-01			26,18		21,15
	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746	2014-07-01			25,00		19,97
	Diazidan, tabl. powł., 80 mg	60 tabl.	5909990911127	2014-01-01			17,45		12,42
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990647224	2014-01-01			17,63		12,6
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	5909990647231	2014-01-01			26,2		18,65
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	2013-07-01			17,63		12,6
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	2013-07-01			34,49		24,43
	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340	2013-07-01			17,45		12,42
	Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817			2014-01-01		
Amaryl 2, tabl., 2 mg		30 tabl.	5909990744916	2014-01-01			10,85		5,82
Amaryl 3, tabl., 3 mg		30 tabl.	5909990745012	2014-01-01			17,74		10,19
Amaryl 4, tabl., 4 mg		30 tabl.	5909990745111	2014-01-01			16,46		6,4
Amaryl 4, tabl., 4 mg		30 tabl.	59099907070414	2014-03-01			17,6		7,54
Avaron, tabl., 4 mg		30 tabl.	5909990674893	2014-03-01			18,62		8,56
Avaron, tabl., 3 mg		30 tabl.	5909990674909	2014-03-01			13,97		6,42
Avaron, tabl., 2 mg		30 tabl.	5909990674947	2014-03-01			9,45		4,42
Avaron, tabl., 1 mg		30 tabl.	5909990674954	2014-03-01			4,77		3,85
Avaron, tabl., 1 mg		30 tabl.	5909991090715	2014-01-01			4,77		3,85
Avaron, tabl., 2 mg		30 tabl.	5909991090814	2014-01-01			9,45		4,42
Avaron, tabl., 3 mg		30 tabl.	5909991090913	2014-01-01			13,97		6,42
Avaron, tabl., 4 mg		30 tabl.	5909991091019	2014-01-01			18,62		8,56

Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990566082	2014-01-01		5,79	4,87
Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990566105	2014-01-01		10,31	5,28
Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990566129	2014-01-01		13,75	6,2
Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990566143	2014-01-01		18,51	8,45
Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909991097615	2014-01-01		5,33	4,41
Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909991097516	2014-01-01		10,62	5,59
Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909991097417	2014-01-01		15,45	7,9
Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909991097318	2014-01-01		18,51	8,45
Glidamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl.	5909990430536	2014-01-01		4,99	4,07
Glidamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl.	5909990430543	2014-01-01		9,63	4,6
Glidamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl.	5909990430550	2014-01-01		15,22	7,67
Glidamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl.	5909990430567	2014-01-01		18,62	8,56
GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990337453	2014-01-01		4,65	3,73
GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990337521	2014-01-01		9,45	4,42
GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990338078	2014-01-01		14,14	6,59
GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990338146	2014-01-01		18,62	8,56
GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl.	5909990338207	2014-01-01		27,92	12,83
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2013-07-01		3,52	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	2013-07-01		5,49	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	2013-07-01		7,85	4,8
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	2013-07-01		10,23	6,4
Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990420179	2014-01-01		4,91	3,99
Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990420186	2014-01-01		8,36	3,33
Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990420193	2014-01-01		11,37	4,8
Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990420209	2014-01-01		17,59	7,53
Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903	2014-03-01		4,54	3,62
Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927	2014-03-01		9,11	4,08
Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934	2014-03-01		13,4	5,85
Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941	2014-03-01		17,47	7,41
Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553	2014-01-01		4,88	3,96
Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577	2014-01-01		9,63	4,6
Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591	2014-01-01		14,2	6,65

	Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614	2014-01-01			18,51		8,45
	Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570348	2014-01-01			4,54		3,62
	Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570355	2014-01-01			8,44		3,41
	Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570362	2014-01-01			11,47		4,8
	Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl.	5909990570379	2014-01-01			27,09		12
	Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990573196	2014-01-01			15,33		6,4
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990791712	2014-01-01			6,92		6
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990893386	2014-05-01	2 lata	17.0, 18.05.01 leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukosydazy - akarboza	7,57	30%	2,53
	Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423	2014-05-01			14,39		4,32
	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518	2014-01-01			17,83		7,76
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419	2014-01-01			13,63		8,59
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541	2014-01-01			39,31		24,2
Insuliny*									
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915613	2014-01-01	2 lata	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	102,71	ryczałt	9,03
	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323	2014-01-01			106,92		13,24
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124	2014-01-01			108,24		14,56
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348121	2014-01-01			108,24		14,56
	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921	2014-01-01			97,23		4
	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027	2014-01-01			97,23		4
	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126	2014-01-01			97,23		4
	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324	2014-01-01			97,23		4
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	2014-01-01			101,53		7,85
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715	2014-01-01			102,71		9,03
Insulinum aspar-	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzyki-	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	2014-01-01			136,41		42,73

tum	wań we wkładzie, 100 j/ml							
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981	2014-01-01			136,41	42,73
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814	2014-01-01			136,41	42,73
Insulinum glulisi-num	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiola 10 ml	5909990008483	2014-05-01			85,87	23,95
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575	2014-05-01			126,31	32,63
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197	2014-01-01			126,31	32,63
Insulinum huma-num	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiola 10 ml	5909990853014	2014-01-01			66,81	4,89
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113	2014-01-01			97,68	4
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311	2014-01-01			97,68	4
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519	2014-01-01			97,68	4
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiola 10 ml	5909990852314	2014-01-01			66,81	4,89
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413	2014-01-01			97,68	4
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017	2014-01-01			66,81	4,89
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116	2014-01-01			97,68	4
	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014	2014-01-01			99,67	5,99
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717	2014-01-01			99,67	5,99
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011	2014-01-01			99,67	5,99
	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu,	5 wstrzykiwa-czy SoloStar a	5909990672448	2014-03-01			97,23	4

	zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	3 ml						
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672585	2014-03-01			97,23	4
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363	2014-03-01			97,23	4
	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525	2014-01-01			97,23	4
	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822	2014-01-01			97,23	4
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	2014-01-01			102,92	9,24
	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019	2014-01-01			102,71	9,03
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	2014-01-01			133,87	40,19
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614	2014-01-01			133,87	40,19
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	2014-01-01			133,87	40,19
Insulinum detemirum**	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	2014-07-01/2013-11-01			249,02	79,17
Insulinum glargine**	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	5909990617555	2014-07-01/2013-09-01	2 lata	14.3, Hormony trzustki - długo-działające analogi insuliny	242,64	30%
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar)	5909990895717	2014-07-01/2013-09-01			242,64	72,79
CD – cena detaliczna, Pacjent – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy								

* bazalna – patrz: Rozdział 4.2.3

** Zakres wskazań objętych refundacją dot. cukrzycy typu 2: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii

Spis tabel

Tabela 1. Związek między odsetkiem HbA1c a średnim stężeniem glukozy w osoczu	13
Tabela 2. Najważniejsze leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2	13
Tabela 3. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2	15
Tabela 4. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie dla linagliptyny	19
Tabela 5. Charakterystyka poszczególnych pochodnych sulfonilomocznika	24
Tabela 6. Charakterystyka zarejestrowanych preparatów inhibitorów DPP-4 (innych niż linagliptyna; produkty jednoskładnikowe)	25
Tabela 7. Charakterystyka preparatów długo działających insulin	27
Tabela 8. Charakterystyka preparatów długo działających insulin	27
Tabela 9 Schemat PICO	29

Spis rysunków

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

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013, marzec 2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [dostęp 24.03.2014 r.]
2. All Wales Medicines Strategy Group. Linagliptin (Trajenta®). Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0112 - February 2012. [dostęp 04.10.2013] <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/sitesearch?execution=e1s1>
3. All Wales Medicines Strategy Group. Linagliptin (Trajenta®). Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0513 - March 2013. [dostęp 04.10.2013] <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/linagliptin%20%28Trajenta%29%201667%20FAR.pdf>
4. Alvarez Guisasola F, Mavros P, Nocea G, Alemao E, Alexander CM, Yin D. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jun;10 Suppl 1:8-15.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*, vol. 36, suppl. 1, 2013 [dostęp 03.10.2013] http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full
6. Cambridgeshire Joint Prescribing Group Decision Document. Linagliptin (Trajenta®, Boehringer Ingelheim LTD) for the treatment of type 2 diabetes as mono or combination therapy. May 2012 [dostęp 04.10.2013] <http://www.cambsphn.nhs.uk>
7. CDEC Final recommendation. Linagliptin (Trajenta - Boehringer Ingelheim Canada) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus. February 2012. [dostęp 04.10.2013] http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Trajenta_February_18_2012.pdf
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avanida. [dostęp 03.10.2013] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000268/WC500029108.pdf
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trajenta®. [dostęp 04.10.2013] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. College voor zorgverzekeringen. CFH-rapport 12/09. Linagliptine (Trajenta®). Februari 2012. [dostęp 04.10.2013] <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2012/1202-linagliptine-trajenta>

11. Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej. Warszawa, 2000.
12. Garber AJ., Abrahamson MJ., Barzilay JL., Blonde L., Bloomgarden ZT., Bush MA., Dagogo-Jack S., Davidson MB., Einhorn D., Garvey WT., Grunberger G., Handelsman Y., Hirsch IB., Jellinger PS., McGill JB., Mechanick JL., Rosenblit PD., Umpierrez GE., Davidson MH. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr Pract.* 2013 May-Jun;19(3):536-57. [dostęp 20.05.2014] <https://www.aace.com/files/consensus-statement.pdf>
13. Grzeszczak W. Linagliptyna – nowy inhibitor dipeptydylopeptydazy IV. *Diabetologia Praktyczna* 2011, tom 12, nr 5.
14. Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Trajenta 5 mg, film-coated tablets. June 2012 [dostęp 04.10.2013] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/trajenta_ct_11905.pdf
15. Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Trajenta 5 mg, comprimés pellicules. Mars 2013 [dostęp 04.10.2013] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT12642_TRAJENTA_EI_Avis2_CT12642.pdf
16. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012
17. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. [dostęp 26.03.2014] <http://www.idf.org/diabetesatlas>
18. Łukaszewicz M., Wolnik B. Jak rozpocząć leczenie insuliną u pacjenta z cukrzycą typu 2? *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008, tom 2, nr 6, 425-434. [dostęp 04.10.2013] <http://czasopisma.viamedica.pl/fmr/article/view/10190>
19. 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 [dostęp 03.10.2013] <http://care.diabetesjournals.org/content/35/6/1364.full>
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [dostęp 30.07.2014] <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
21. PBAC. April 2013 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. [dostęp 04.10.2013] <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-04/positive-recommendations>
22. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. *Diabetologia Kliniczna* 2013, tom 2, supl. A [do-

- stęp 03.10.2013]
http://www.cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenie_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2013
23. Public Summary Document. Linagliptin, tablet, 5 mg, Trajenta®. July 2012 PBAC Meeting. [dostęp 04.10.2013]
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/linagliptin>
24. Public Summary Document. Linagliptin, tablet, 5 mg, Trajenta®. July 2011 PBAC Meeting. [dostęp 04.10.2013]
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-linagliptin-july11>
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. [dostęp 03.10.2013]
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
26. Scottish Medicines Consortium. Linagliptin, 5 mg film-coated tablets (Trajenta®). SMC No. (850/13). January 2013 [dostęp 04.10.2013]
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/850_13_linagliptin_Trajenta/linagliptin_Trajenta
27. 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* 321:405–412, 2000
28. Śląski Urząd Wojewódzki w Katowicach Wydział Nadzoru nad Systemem Opieki Zdrowotnej Oddział Analiz i Statystyki Medycznej. Cukrzyca Epidemia XXI wieku. P. red. A. Cembrzyńska-Paca. Katowice 2012 r. [dostęp 08.10.2013]
<http://www.katowice.uw.gov.pl/download/22924.pdf>
29. 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. [dostęp 03.10.2013]
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg87niceguideline.pdf>
30. Yudkin J.S., Eggleston E.M. 'Hard', 'soft' and 'surrogate' endpoints in diabetes. *J Epidemiol Community Health*. 2013; vol 67(4).