





***Metformax® 500 (metformina, tabletki)
stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy
(stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle
przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można
uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi***

- analiza problemu decyzyjnego



Analizę wykonano na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY	4
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	5
3. CEL I METODYKA	8
4. PROBLEM ZDROWOTNY (POPULACJA).....	9
4.1. Wnioskowane wskazanie	9
4.2. Definicje.....	9
4.3. Etiologia i patomechanizm	11
4.4. Rozpoznanie oraz grupy ryzyka	13
4.5. Rokowanie, ryzyko zdrowotne	15
4.6. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	16
4.7. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego	19
5. INTERWENCJA OCENIANA	24
5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	24
5.2. Substancja czynna i mechanizm działania.....	25
5.3. Wskazania.....	26
5.4. Dawkowanie i sposób podania	27
5.5. Przeciwwskazania, ostrzeżenia i środki ostrożności	27
5.6. Status finansowania ocenianej interwencji	29
5.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji	30
6. INTERWENCJA ALTERNATYWNA.....	31
6.1. Terapia behawioralna	33
7. WYNIKI ZDROWOTNE.....	36
8. TYP BADANIA	38
9. WNIOSKI: PICO(S).....	39
10. PIŚMIENICTWO	42
11. SPIS TABEL	45
12. ZAŁĄCZNIKI	46
12.1. Klasyfikacje siły zaleceń/ poziomu dowodów naukowych.....	46
12.2. Sposób i poziom finansowania metforminy	47

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejAnaliza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznejAnaliza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">Współtworzenie koncepcji merytorycznej

[REDACTED]

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

Data zakończenia analizy: 17 października 2014 r.

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

2. INDEKS SKRÓTÓW

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
blist.	blistry
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
C _{max}	maksymalne stężenie leku we krwi
CVD	powikłania sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
d.	doba
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complication Trial</i>
DECODE	<i>Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe</i>
det.	detaliczna
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	gram

GLUT2	geny transportera glukozy
godz.	godzina
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	cholesterol HDL - lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. <i>impaired fasting glucose</i>)
IG	indeks glikemiczny
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>impaired glucose tolerance</i>)
IL-6	interleukina 6
kcal	kilokalorie
LDL	cholesterol LDL - lipoproteiny o małej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
LSM	modyfikacja stylu życia (ang. <i>lifestyle modification</i>)
ŁG	ładunek glikemiczny produktów
µg	mikrogram
mg	miligram
min	minuta
ml	mililitr
MODY	typ cukrzycy występujący u ludzi młodych (ang. <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NO	tlenek azotu (II) (ang. <i>nitric oxide</i>)
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICO(S)	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)

powl.	powlekanie
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTBO	Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SMA	standardowe poradnictwo medyczne (w zakresie zmiany stylu życia) (ang. <i>standard medical advice</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
szt.	sztuki
tabl.	Tabletka
TG	trójglicerydy
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
T_{max}	Czas wystąpienia maksymalnego stężenia leku we krwi
TNF-α	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor α</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
V_d	średnia objętość dystrybucji
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHR	stosunek obwodu talii i bioder (ang. <i>waist-hip ratio</i>)
WW	wymienniki węglowodanów

3. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Metformax® 500, 500 mg, tabletki (dalej określany w skrócie jako „Metformax 500”).

Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest metformina. Lek będzie stosowany doustnie, w postaci tabletek.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [4], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [50, 39] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto ponadto opinii polskiego eksperta klinicznego, posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym).

4. PROBLEM ZDROWOTNY (POPULACJA)

4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Metformax 500, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany we wskazaniu leczenia nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego leku [7].

4.2. Definicje

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10:

R73.0 Nieprawidłowe wyniki testu tolerancji glukozy

Obejmuje:

- Cukrzyca:subkliniczna;
- Cukrzyca:utajona;
- Stan przedcukrzycowy;
- Upośledzenie tolerancji glukozy.

Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2014) pojęcie „stan przedcukrzycowy” (ang. *prediabetes*) określa nieprawidłową glikemię na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) [37].

Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) – glikemia na czczo w przedziale 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) oznaczona w osoczu krwi żyłnej [37, 31, 8].

Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) – glikemia w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) w przedziale 140–199 mg/dl (7,8–11 mmol/l) oznaczona w osoczu krwi żyłnej [37, 31, 8].

Doustny test tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) – najczęściej wykonywane badanie czynnościowe w diagnostyce cukrzycy i zaburzonej tolerancji glukozy. Powtarzalność OGTT wynosi tylko 60%, niemniej jednak stanowi on jedną z 3 metod rozpoznawania cukrzycy. Według zaleceń WHO badanie polega na podaniu pacjentowi glukozy i obserwowaniu reakcji jego organizmu na nią: wydzielenia insuliny, szybkości regulacji poziomu cukru we krwi – szybkości wchłaniania glukozy do tkanek [31]. Według zaleceń PTD 2014, OGTT należy wykonywać bez wcześniejszego ograniczania spożycia węglowodanów, u osoby będącej na czczo, wypoczętej, po przespanej nocy; dwugodzinny okres między wypiciem roztworu zawierającego 75 g glukozy a pobraniem próbki krwi osoba badana powinna spędzić w miejscu wykonania testu, w spoczynku; wszystkie oznaczenia stężenia glukozy powinny być wykonywane w osoczu krwi żyłnej, w laboratorium [37].

Stan przedcukrzycowy ma swoją długą historię. Pojęcie „nieprawidłowej (kiedyś zwanej także upośledzoną) tolerancji glukozy” (IGT) po raz pierwszy zastosowano ponad 30 lat temu. Stało się to wówczas, gdy Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opracowała w 1980 roku protokół przeprowadzania doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT) i określiła sposób interpretowania jego wyników. W 1999 roku ta sama organizacja, w ślad za Amerykańskim Towarzystwem Diabetologicznym (ang. *American Diabetes Association*, ADA), wprowadziła także pojęcie „nieprawidłowej glikemii na czczo” (IFG). Zarówno IFG, jak i IGT określa się wspólnym mianem „stan przedcukrzycowy” (*prediabetes*) lub „nietolerancja glukozy” [8]. Zgodnie z kryteriami ADA stan przedcukrzycowy rozpoznaje się również wtedy, gdy odsetek HbA_{1c} wynosi 5,7–6,4%. Kryterium to jest nadal przedmiotem dyskusji w gremiach ADA oraz nie jest obecnie zaaprobowane do rozpoznawania stanu przedcukrzycowego przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) [9].

Istnieje kilka powodów, dla których wprowadzono do diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej tę pośrednią, oddzielającą zdrowie od cukrzycy, kategorię [8]:

1. osoby z IFG i/lub IGT charakteryzują się wysokim ryzykiem zachorowania na cukrzycę;
2. występowanie któregośkolwiek ze stanów nietolerancji glukozy jest zatem bardzo dobrym wskaźnikiem zagrożenia cukrzycą i pozwala u osób z tej grupy ryzyka podjąć działania profilaktyczne;
3. stan przedcukrzycowy, w przeciwieństwie do cukrzycy, ma często charakter odwracalny;
4. u osób z IFG i/lub IGT występują już cechy uszkodzenia naczyń krwionośnych typowe dla długotrwałe utrzymującej się hiperglikemii. Osoby z *prediabetes* charakteryzują się na przykład nasilonym występowaniem czynników ryzyka wystąpienia zawału serca w porównaniu z osobami z prawidłową glikemią, częściej także zgłaszają objawy typowe dla polineuropatii cukrzycowej.

Należy podkreślić, iż współwystępowanie IFG i IGT, świadczy o głębokich nieprawidłowościach w regulacji gospodarki węglowodanowej i jest ostatnim etapem przed wystąpieniem jawnej klinicznie cukrzycy.

Nazewnictwo pozostałych stanów hiperglikemicznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jest następujące:

- prawidłowa glikemia na czczo: 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l);
- cukrzyca — jedno z następujących kryteriów:
 - a) objawy hiperglikemii i glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
 - b) 2-krotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l),
 - c) glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

4.3. Etiologia i patomechanizm

Wystąpienie cukrzycy typu 2 zazwyczaj poprzedza stan przedcukrzycowy [7, 8, 9]. A zatem, zanim dojdzie do rozwoju cukrzycy typu 2 przez pewien czas (często i lata) mamy do czynienia z nieznacznym podwyższeniem wartości glikemii wynikającym z narastania insulinooporności i towarzyszącej jej kompensacyjnej hiperinsulinomii [8].

Określenie „insulinooporność” oznacza brak zdolności organizmu do prawidłowej odpowiedzi na insulinę, niewrażliwość tkanek docelowych na ten hormon. Wynika to z opornością na metaboliczne efekty działania insuliny takie jak, supresja endogenna, wątrobowa produkcja glukozy, stymulacja tkankowego wychwytu glukozy i syntezy glikogenu, hamowanie aktywności lipolitycznej tkanki tłuszczowej [42].

Mechanizmem patofizjologicznym zapoczątkowującym stan przedcukrzycowy jest insulinooporność adipocytów, miocytów i hepatocytów. Ważną rolę w rozwoju insulinooporności odgrywa nadmierne gromadzenie się wisceralnej tkanki tłuszczowej. Rozwijająca się insulinooporność adipocytów jest efektem zmian wydzielania adipokin (wzrost uwalniania czynnika martwicy nowotworów α [TNF- α , *tumor necrosis factor α*], interleukiny 6 [IL-6], leptyny i rezystyny oraz zmniejszenie wytwarzania adiponektyny). Skutkiem insulinooporności adipocytów są: nasilenie lipolizy, wzrost uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych oraz niewydolność tkanki tłuszczowej jako magazynu energetycznego. W efekcie dochodzi do ektopowego gromadzenia kwasów tłuszczowych w hepatocytach i miocytach (lipotoksyczna teoria rozwoju insulinooporności). U osób z izolowaną IFG dominuje insulinooporność hepatocytów, natomiast insulinooporność miocytów jest prawidłowa. U osób z izolowaną IGT insulinooporność hepatocytów jest prawidłowa lub tylko nieznacznie upośledzona, rozwija się natomiast insulinooporność miocytów. W sytuacji, gdy IFG i IGT występują łącznie, insulinooporne są zarówno hepatocyty, jak i miocyty. Osoby z IFG i IGT różnią się także zaburzeniami wydzielania insuliny. W IFG jest upośledzona pierwsza faza jej poposiłkowego wydzielania (0–10 min), natomiast w IGT — druga faza (60–120 min). Należy podkreślić, że połączenie insulinooporności hepatocytów i zaburzenie sekrecji insuliny w IFG skutkują istotnym zwiększeniem wątrobowej produkcji glukozy na czczo, jednak dzięki insulinooporności miocytów stężenie glukozy w czasie aktywności stopniowo się obniża. Natomiast w izolowanej IGT defekt późnej fazy wydzielania insuliny i insulinooporność powodują długotrwałe utrzymujące się podwyższone stężenie glukozy w surowicy [9].

W związku z faktem, iż cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, a stany przedcukrzycowe można uznać za wczesny etap rozwoju tej choroby, etiopatogeneza obu stanów jest wspólna, a zasadniczą rolę w niej odgrywają dwa zjawiska:

- interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiskowymi [31];
- różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność [31].

Uwarunkowania genetyczne

Możliwe jest monogenowe i wielogenowe dziedziczenie cukrzycy typu 2. Istotne znaczenie mają w tym przypadku geny transportera glukozy (GLUT2), kanałów potasowych, receptorów sulfonilomocznika, kanałów wapniowych i całej „kaskady” wewnątrzkomórkowej przemiany wapnia (np. kalmoduliny), białek strukturalnych ziarnistości wydzielniczych insuliny oraz geny odpowiedzialne za cukrzycę MODY (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*), której przebieg jest zbliżony do cukrzycy typu 2, a objawy pojawiają się w wielu 15 – 35 lat [31, 42].

Czynniki środowiskowe

Najistotniejszym nabytym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 jest otyłość, zwłaszcza brzuszna. W miarę zwiększania się wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) oraz stosunku obwodu talii i bioder (WHR, ang. *waist-hip ratio*) rośnie zagrożenie wystąpienia cukrzycy. Niekorzystny związek pomiędzy otyłością a ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 wynika z insulinooporności powodowanej przez otyłość. Mała aktywność fizyczna nie tylko sprzyja rozwojowi otyłości, ale także hamuje utlenianie glukozy, zmniejsza aktywność komórkowych transporterów glukozy i nasila efekt zwiększonej produkcji wolnych kwasów tłuszczowych. Innymi czynnikami środowiskowymi są także pozostałe czynniki zagrożenia, wyróżniające grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy [31, 42].

Insulinooporność i zaburzenia wydzielania insuliny

Do mechanizmów nabytej insulinooporności zalicza się:

- glukotoksyczność – hiperglikemia negatywnie wpływa na działanie insuliny i jej wydzielania przez komórki β ;
- lipotoksyczność – podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych powoduje:
 - upośledzenie magazynowania i oksydacji glukozy,
 - nadmierną wątrobową produkcję glukozy,
 - zahamowanie endogennej sekrecji insuliny,
 - hipertriglicydemię;
- otyłość centralna (trzewna) – istnieje odwrotna zależność pomiędzy wrażliwością na insulinę a ilością trzewnej tkanki tłuszczowej [42, 34].

Oprócz obwodowej insulinooporności istotnym zjawiskiem związanym z wystąpieniem cukrzycy typu 2 są zaburzenia wydzielania insuliny przez komórki β wysp Langerhansa trzustki. W stanach przedcukrzycowych insulinooporności tkanek obwodowych początkowo towarzyszy hiperinsulinemia. Postępująca dysfunkcja komórek β trzustki, spowodowana między innymi ich apoptozą, i zmniejszające się stężenie insuliny są przyczyną rozwoju cukrzycy typu 2. Do czynników wpływających na upośledzenie funkcji komórek β należą: predyspozycje genetyczne, wiek, insulinooporność, toksyczność glukozy, wolne kwasy tłuszczowe, TNF- α i amyloid [9].

4.4. Rozpoznanie oraz grupy ryzyka

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozwijają się powoli i zazwyczaj mija kilkanaście lub kilkadziesiąt miesięcy zanim zostaną one wykryte. Powodem takiej sytuacji jest niewystępowanie objawów klinicznych we wczesnym etapie choroby, albowiem niewielki wzrost glikemii, choć jest już szkodliwy dla naczyń krwionośnych i nerwów obwodowych, przez długi czas nie prowadzi do rozwoju uchwytnych dla chorego objawów [8]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTD 2014 do objawów wskazujących na możliwość występowania cukrzycy zalicza się [37]:

- zmniejszenie masy ciała;
- wzmożone pragnienie;
- wielomocz;
- osłabienie i wzmożona senność;
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych [37].

W grupach ryzyka konieczne jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, ponieważ u ponad połowy chorych nie występują objawy hiperglikemii. Badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby powyżej 45. roku życia. Ponadto, niezależnie od wieku, badanie to należy wykonać co roku u osób z następujących grup ryzyka [37]:

- z nadwagą lub otyłością [BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni)];
- z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- mało aktywnych fizycznie;
- z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę;
- u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy;
- u kobiet z przebytą cukrzycą ciążową;
- u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała >4 kg;
- z nadciśnieniem tętniczym ($\geq 140/90$ mm Hg);
- z dyslipidemią [stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl (<1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów >150 mg/dl (>1,7 mmol/l)];
- u kobiet z zespołem policystycznych jajników;
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego [37].

Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD 2014 [37]

Glikemia przygodna	Glikemia na czczo —	Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) według WHO
oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku	
<p>≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) → → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)</p>	<p>Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) → → prawidłowa glikemia na czczo; ▪ 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) → → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG); ▪ ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) → → cukrzyca*. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <140 mg/dl (7,8 mmol/l) → → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT); ▪ 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) → → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT); ▪ ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) → → cukrzyca*.

IFG — nieprawidłowa glikemia na czczo; NGT — prawidłowa tolerancja glukozy; IGT — nieprawidłowa tolerancja glukozy; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia; *Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia);

W grupach podwyższonego ryzyka konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy [37]:

- oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej (glikemia przygodna) w chwili stwierdzenia występowania objawów hiperglikemii — jeśli wynosi ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l), wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy [37];
- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej <200 mg/dl (<11,1 mmol/l) należy 2-krotnie (każde oznaczenie należy wykonać innego dnia) oznaczyć glikemii na czczo; jeśli glikemia 2-krotnie wyniesie ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) — rozpoznaje się cukrzycę [37];
- jeśli jednokrotny lub dwukrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l), a także wówczas, gdy przy glikemii na czczo poniżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l) istnieje uzasadnione podejrzenie nieprawidłowej tolerancji glukozy lub cukrzycy, należy wykonać doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) [37];

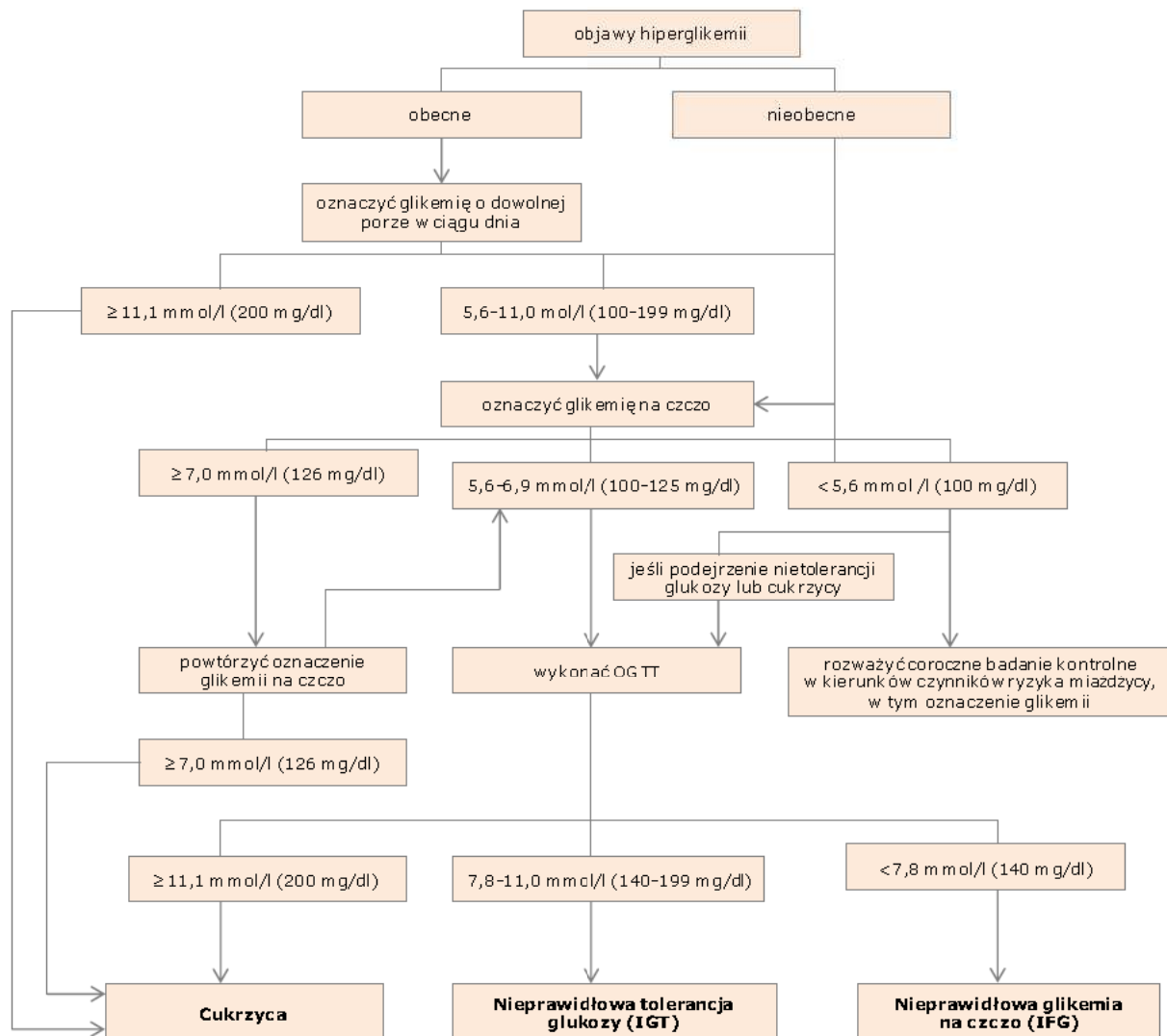
Obecnie PTD nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do diagnostyki cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną (decyzyjną, odcięcia) HbA_{1c} w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji. Istnieje możliwość wykorzystania oznaczenia odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do badań przesiewowych w kierunku zaburzeń tolerancji węglowodanów [37].

Według zaleceń klinicznych *American Diabetes Association* (ADA) dopuszcza się oznaczenie HbA_{1c} w celu rozpoznania cukrzycy pod warunkiem zastosowania metody certyfikowanej przez *National Glycohemoglobin Standardization Program* i spełnienia standardów oznaczania wg DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*), stan przedcukrzycowy rozpoznaje się, gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 - 6,4%, a cukrzycę przy HbA_{1c} >6,5% [43].

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm rozpoznawania cukrzycy, nieprawidłowej tolerancji glukozy oraz nieprawidłowej glikemii na czczo.

Rysunek 1.

Algorytm rozpoznawania cukrzycy, IGT oraz IFG [31]



4.5. Rokowanie, ryzyko zdrowotne

Zarówno IFG, jak i IGT nie są stanami łagodnymi. U chorych z tymi zaburzeniami istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych [44].

Roczne ryzyko wystąpienia cukrzycy u osoby z IFG jest niemal 5-krotnie większe niż u osoby z prawidłową tolerancją glukozy, a u osoby z IGT ryzyko to jest 6-krotnie większe. Jeżeli jednak IFG towarzyszy IGT, wówczas roczne ryzyko rozwoju cukrzycy w porównaniu z osobami zdrowymi rośnie 12-krotnie [8]. Wykazano również, że w ciągu 6–8 lat u jednej trzeciej osób z *prediabetes* rozwinie się cukrzyca, u jednej trzeciej dojdzie do normalizacji gospodarki węglowodanowej, a kolejna jedna trzecia tej populacji nadal będzie się charakteryzować nietolerancją glukozy [8].

Występowanie któregośkolwiek ze stanów nietolerancji glukozy jest zatem bardzo dobrym wskaźnikiem zagrożenia cukrzycą i pozwala u osób z tej grupy ryzyka podjąć działania profilaktyczne. Ich skuteczność może być duża, gdyż stan przedcukrzycowy, w przeciwieństwie do cukrzycy, ma właśnie często charakter odwracalny. Po drugie, u osób z IFG i/lub IGT występują już cechy uszkodzenia naczyń krwionośnych typowe dla długotrwałe utrzymującej się hiperglikemii [8].

Osoby z *prediabetes* charakteryzują się nasilonym występowaniem czynników ryzyka wystąpienia zawału serca w porównaniu z osobami z prawidłową glikemią, częściej także zgłaszają objawy typowe dla polineuropatii cukrzycowej [8].

Ponadto, coraz częściej zwraca się uwagę, że hiperglikemia i hiperinsulinemia przyspieszają proces starzenia. Należy również wspomnieć o mitogennym działaniu insuliny i zwiększeniu ryzyka inicjowania procesu nowotworowego przez hiperinsulinemię. Ostatnio opublikowane wyniki badania *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria In Europe* (DECODE) wykazały, że ryzyko zgonu z powodu nowotworu wynosi odpowiednio u mężczyzn ze stanem przedcukrzycowym — 1,13, u kobiet — 1,11, u osób z niezdiagnozowaną cukrzycą typu 2 — odpowiednio 1,27 i 1,31, a u chorych z rozpoznaną cukrzycą — odpowiednio 1,71 i 1,43 w porównaniu z osobami z prawidłowymi stężeniami glukozy. Śmiertelność z powodu nowotworów zwiększała się liniowo wraz ze wzrostem stężenia glukozy w surowicy [9].

Należy podkreślić, że ostatnio opisano zjawisko „pamięci metabolicznej”, w której istotne znaczenie ma nawet przejściowa hiperglikemia, która może wpłynąć na ekspresję genów [9].

Wraz ze wzrostem liczby otyłych dzieci wzrasta również częstość występowania zaburzeń tolerancji glukozy w wieku rozwojowym. Podobnie jak u osób dorosłych, mogą się one przejawiać jako podwyższone stężenie glukozy na czczo lub w 2. godzinie testu obciążenia glukozą. Utrzymywanie się lub progresja nadmiaru masy ciała w okresie okolo-pokwitaniowym stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 już w 2. dekadzie życia wraz z wszystkimi powikłaniami cukrzycy w późniejszym wieku [9].

4.6. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Liczba osób w Polsce, u których występuje stan przedcukrzycowy w postaci IFG i/lub IGT, jest bardzo duża i prawdopodobnie przewyższa liczbę osób z cukrzycą (co najmniej 2,5 mln). Wprowadzenie u osób z *prediabetes* skutecznych metod prewencji cukrzycy typu 2, zarówno niefarmakologicznych, jak farmakologicznych, jest jednym ze sposobów opanowania rosnącej fali zapadalności na cukrzycę — pierwszej niezakaźnej epidemii XXI wieku. Stosowanie metforminy wraz z próbą modyfikacji stylu życia może u wielu osób przywrócić prawidłową tolerancję glukozy i zahamować na lata wystąpienie cukrzycy [8].

Według ostatnich danych stan przedcukrzycowy dotyczy 344 mln osób na świecie, a liczba ta stale rośnie [44].

Dotychczasowe badania wykazały, że IFG i IGT nie występują z taką samą częstością u obu płci we wszystkich grupach wiekowych. Nieprawidłowa glikemia na czczo częściej niż IGT dotyczy mężczyzn z otyłością brzuszną z młodszych grup wiekowych [8]. Wynika to z częściowo różnej

patofizjologii obu zaburzeń: IFG jest skutkiem zaawansowanej insulinooporności wątrobowej, będącej efektem różnego nasilenia stłuszczenia wątroby, podczas gdy do wystąpienia IGT niezbędna jest obecność dysfunkcji komórki β wysp Langerhansa, polegającej na zaburzeniu wczesnej fazy wydzielania poposiłkowego insuliny [8].

Częstość występowania cukrzycy oraz stanu przedcukrzycowego w poszczególnych krajach świata raportowana jest corocznie przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (*International Diabetes Federation - IDF*). Najbardziej aktualne dane zostały opublikowane w 2013 roku, w szóstej edycji *Atlasu cukrzycowego IDF* [32]. Według zamieszczonych danych, w Europie cukrzyca typu 2 występuje u 8,5% dorosłej populacji (w wieku 20-79 lat), czyli 56,3 mln osób, a liczba osób z nieprawidłową tolerancją glukozy (stan przedcukrzycowy) wynosiła 60,6 mln (9,2%) [32].

Według raportu IDF, w Polsce na cukrzycę typu 2 chorowało 1,88 mln osób (6,5% dorosłej populacji), natomiast liczba osób z IGT sięgała 5,28 mln (18,27%). Oznacza to, że w 2013 roku zaburzenia gospodarki węglowodanowej (cukrzyca plus stan przedcukrzycowy) występowały u ponad 7 mln Polaków [32].

W opracowaniu IDF, będącym wynikiem przeprowadzonych w 2001 roku warsztatów podsumowano najważniejsze informacje dotyczące IGT [48]. Zgodnie z przedstawionymi danymi rozpowszechnienie nieprawidłowej tolerancji glukozy/izolowanego IGT uzależnione jest od wieku badanej populacji i wynosi od 7,2%/6,1% (Hong Kong, przedział wiekowy 18-66 lat) do 27,9%/20,3% (Szwecja, osoby w wieku 55-57 lat) i jest zazwyczaj większe u kobiet niż u mężczyzn.

Europejskie wskaźniki chorobowości izolowanego IGT, podawane w raporcie *DECODE* [47] na podstawie 13 badań epidemiologicznych z 9 krajów (w tym z Polski), kształtują się w zakresie 3%-24,6% w populacji kobiet i 0%-35,7% w populacji mężczyzn i są znacznie zróżnicowane w poszczególnych grupach wiekowych analizowanych krajów.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie oszacowań rozpowszechnienia nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanu przedcukrzycowego) w polskiej populacji na podstawie opracowań wtórnych i badań pierwotnych.

Tabela 2.
Przegląd wskaźników rozpowszechnienia stanu przedcukrzycowego w polskiej populacji

Oceniany stan	Populacja	Rozpowszechnienie		Źródło, komentarz
Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	Dorośli, 20-79 lat	18,27%		Atlas cukrzycowy (raport IDF) [32] – oszacowanie na 2013 rok
Izolowane IGT	Dorośli, 44-73 lat, w podziale na grupy wiekowe	kobiety: 15,4%-22,6% mężczyźni: 0%-19,2%		DECODE [47] (na podstawie badania MONICA 1992-1993)
Upośledzona tolerancja glukozy (IGT)	Dorośli, 55-75 lat, mieszkańcy Wrocławia	7,2% (37,24% wśród osób z hiperglikemią)		Adamiec 2004 [2]
Upośledzona tolerancja glukozy (IGT)	Dorośli, 18-76 lat, z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2	19,09%		Strus 2008 [45]
Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	Dorośli powyżej 20. roku życia, mieszkańcy Warszawy	6,28%		Tatoń 2009 [46]
	Dorośli powyżej 35. roku życia z regionu lubelskiego (podział na płeć, grupy wiekowe i miejsce zamieszkania: miasto/wieś)	wieś	miasto	Tatoń 2009 [46] (na podstawie badania Łopatyński 2001 przeprowadzonego w okresie 1998-2000)
		kobiety 34,7% (4,4%-14,6%); mężczyźni 25,2% (2,7%-10%)	kobiety 23,8% (3,7%-7,5%); mężczyźni 19,7% (4%-4,9%)	
26,1%				
Stan przedcukrzycowy	Dorośli pacjenci powyżej 45. roku życia zgłaszający się do lekarzy pierwszego kontaktu	3%		Sieradzki 2005 [41] - wielośrodkowe badanie przesiewowe prowadzone przez lekarzy pierwszego kontaktu pod patronatem PTD
Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)		1,3%		
Upośledzona tolerancja glukozy (IGT)	Dorośli biorący udział w badaniu (średni wiek 58 lat) - grupa osób z czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2 (Bydgoszcz)	8,48% (13,9% wśród osób, u których wartość glikemii przygodnej była równa lub wyższa niż 110 mg/dl (6,1 mmol/l))		Ruprecht 2006 [40]

Podane w literaturze oszacowania rozpowszechnienia IGT w populacji dorosłych Polaków kształtują się w zakresie od 6,28% do 26,1% [46] w zależności od wieku i miejsca zamieszkania badanej próby. U osób z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 odsetek ten wynosi od 8,48% [40] do 19,09% [45]. Z kolei badanie przesiewowe prowadzone w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej pozwoliło wykryć zaburzenia gospodarki węglowodanowej w postaci nieprawidłowej tolerancji glukozy u 1,3% pacjentów po 45. roku życia, zgłaszających się do lekarzy pierwszego kontaktu [45].

W związku z dużymi rozbieżnościami w rozpowszechnieniu IGT, z przytoczonych powyżej badań epidemiologicznych w kalkulacjach populacji dorosłych z nieprawidłową tolerancją glukozy w Polsce przyjęto najbardziej aktualny odsetek 18,27% [32], którego wiarygodność została zweryfikowana przez eksperta medycznego. Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji

ogólnej zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [11]. Szczegóły przeprowadzonego oszacowania wraz z wynikami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z IGT

Etap wyznaczania liczebności	Zastosowana w analizie wartość
	IGT
Chorobowość	18,27% [32]
Liczba osób w Polsce (2014 r.)	38 461 750 [11]
Populacja osób dorosłych w Polsce	31 531 164 [11]
Liczba chorych	5 760 744

Przyjmując zatem, że częstość rozpowszechnienia nieprawidłowej tolerancji glukozy w populacji dorosłych mieszkańców Polski wynosi 18,27% (podana przez IDF) współczynnik chorobowości można przedstawić jako 18 270/100 000 dorosłych mieszkańców Polski. Należy jednak mieć na uwadze, że liczba przypadków faktycznie zdiagnozowanych jest wielokrotnie mniejsza. W rzeczywistości wielu pacjentów diagnozowanych jest dopiero po progresji do cukrzycy typu 2, kiedy zachodzi konieczność wdrożenia leczenia farmakologicznego, jedno- lub wieloskładnikowego.

Należy dodać, iż wśród danych literaturowych nie odnaleziono współczynnika zapadalności na analizowaną jednostkę chorobową.

Szczegółowe oszacowania **liczebności** populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

4.7. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego

Aktualna polska praktyka kliniczna (wytyczne polskie)

I. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) [37]

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) od wielu lat rekomenduje w przypadku pacjentów charakteryzujących się obecnością stanu przedcukrzycowego (IFG lub IGT) zalecanie zmniejszenia masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej. Czerpiąc jednak najnowszą wiedzę z badań klinicznych oraz uznając częstą nieskuteczność postępowania nefarmakologicznego, 3 lata temu PTD u osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy współistniejących IFG i IGT, postanowiło także zalecić rozważenie prewencji farmakologicznej cukrzycy w postaci stosowania metforminy [8].

Przegląd zaleceń dotyczących zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia cukrzycy na podstawie aktualnych wytycznych PTD 2014 [37]:

1. Osoby obciążone wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 należy poddać odpowiedniej edukacji na temat zasad zdrowego stylu życia (korzyści zdrowotne związane z umiarkowanym zmniejszeniem masy ciała i regularną aktywnością fizyczną). Edukacja jest stałym, integralnym i niezbędnym składnikiem postępowania terapeutycznego;

- powinna być realizowana w ustrukturuwany sposób, obejmując edukację w okresie rozpoczynania terapii, a następnie reedukację, na podstawie corocznej oceny potrzeb szkoleniowych pacjenta bądź na jego prośbę [37];
2. Badanie przesiewowe należy przeprowadzać za pomocą oznaczania glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) lub testu tolerancji (OGTT) z użyciem 75 g glukozy. Istnieje możliwość wykorzystania oznaczenia odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do badań przesiewowych w kierunku zaburzeń tolerancji węglowodanów [37];
 3. Pacjentom charakteryzującym się obecnością stanu przedcukrzycowego (IFG lub IGT) należy zalecać zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. U osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy współistniejących IFG i IGT, należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy;
 4. Powtarzanie porad dotyczących zmian stylu życia ma decydujące znaczenie w skuteczności prewencji [37];
 5. Zaleca się obserwację pacjentów pod kątem występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe) oraz ich leczenia [37];
 6. Należy unikać leków o działaniu diabetogennym [37].

W zaleceniach PTD 2014 nie sprecyzowano dawki metforminy, ale uważa się, że „złotym standardem” jest podawanie tego w leku w dawce stosowanej w badaniu DPP, czyli 2×850 mg [8]. Należy jednak pamiętać o rozpoczynaniu leczenia od małych dawek (1 lub 2×500 mg), gdyż ryzyko wywołania objawów ze strony przewodu pokarmowego jest wprost proporcjonalne do wysokości dawki [8].

II. **Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością (PTBO) [9]**

Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością w stanach przedcukrzycowych skojarzonych z otyłością rekomenduje, oprócz zmiany stylu życia, stosowanie metforminy. Przedstawione stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością ma uświadomić zagrożenia wynikające z narastającej epidemii otyłości i cukrzycy typu 2 oraz korzyści z zastosowania metforminy w stanach przedcukrzycowych. Dlatego autorzy Stanowiska PTBO postulują o poszerzenie wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych metforminy dla pacjentów otyłych ze stanami przedcukrzycowymi [9].

Aktualna praktyka kliniczna (wytyczne zagraniczne)

W celu identyfikacji interwencji rekomendowanych w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy) przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych towarzystw naukowych i instytucji publikujących rekomendacje dotyczące postępowania klinicznego w oparciu o dowody naukowe. Przeszukano internetowe bazy danych indeksujące wytyczne praktyki klinicznej i serwisy internetowe poszczególnych agencji HTA oraz zagranicznych towarzystw naukowych w dziedzinie diabetologii.

Dla zapewnienia aktualności przedstawianych informacji w przeglądzie uwzględniano najnowsze wytyczne danej organizacji/instytucji, jednak wydane nie później niż w 2010 roku. Nie uwzględniano receptariuszy szpitalnych ani dokumentów opracowanych na podstawie innych

wytycznych na potrzeby lokalnych regionów lub szpitali (np. tzw. *Shared Care Guidelines*). Uwzględniono zalecenia opublikowane w językach polskim lub angielskim.

Zidentyfikowano wytyczne kliniczne takich organizacji jak: *American Diabetes Association (ADA)*, *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*, *European Society of Cardiology (ESC)*, *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* oraz *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. Wszystkie wytyczne uwzględnione w przeglądzie sformułowano w oparciu o przeglądy dowodów naukowych (niesystematyczne lub systematyczne) i w większości z nich zastosowano klasyfikacje siły zaleceń. Systemy klasyfikacji zastosowane w cytowanych dokumentach przedstawiono w załączniku 12.1.

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia nieprawidłowej tolerancji glukozy opisano poniżej.

I. *American Diabetes Association (ADA)* [43]

- 1) Pacjenci z IGT (A), IFG (E) lub z poziomem hemoglobiny glikowanej 5,7% – 6,6% (E) powinni zostać objęci programem wsparcia, w celu redukcji masy ciała o 7% i zwiększenia aktywności fizycznej do ≥ 150 min/tydzień (umiarkowana aktywność np. w postaci spacerów);
- 2) Wykazano, iż do osiągnięcia powyższego celu niezbędne jest długoterminowe poradnictwo (B).
- 3) Pacjenci ze stanem przedcukrzycowym powinni przyjmować posiłki w oparciu o dietę ustaloną przez dietetyka, w oparciu o indywidualne cechy i preferencje pacjenta (A).
- 4) Terapia metforminą w prewencji cukrzycy powinna być rozważana u pacjentów z IGT (A), IFG (E) oraz z poziomem HbA_{1c} w zakresie 5,7% - 6,4%, szczególnie zaś u tych z BMI > 35 kg/m², w wieku < 60 lat oraz u kobiet z wcześniejszymi epizodami cukrzycy ciążowej (A).
- 5) U pacjentów ze stanem przedcukrzycowym zalecane jest monitorowanie stanu pacjenta (przynajmniej raz w roku), w celu wykrycia wystąpienia cukrzycy (E).
- 6) Sugerowany jest skryning i leczenie modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (B).

II. *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* [1]

- 1) Postępowanie w stanie przedcukrzycowym w pierwszym etapie powinno obejmować zmniejszenie masy ciała, które powoduje, że resztkowe wydzielanie insuliny przez trzustkę staje się wystarczające do utrzymania normoglikemii. Obniżenie masy może zostać osiągnięte różnymi metodami, w tym z wykorzystaniem operacji bariatrycznych (u pacjentów otyłych) i powinno stanowić uzupełnienie modyfikacji stylu życia.
- 2) Rozwój stanu przedcukrzycowego związany jest z 2-, 3-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Zatem u narażonych pacjentów należy monitorować parametry sercowo-naczyniowe: profil lipidowy oraz ciśnienie krwi.
- 3) Stosowanie metforminy lub akarbozy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym związane jest z korzyścią kliniczną w postaci redukcji wystąpienia cukrzycy o ok. 25%-30%.
- 4) W prewencji cukrzycy mogą być stosowane również tiazolidynodiony, aczkolwiek ich przyjmownie związane jest ze zwiększonym ryzykiem złamań i retencji płynów, co może prowadzić do pogorszenia stanu w przypadku niewydolności serca. Wśród preparatów

stosowanych u niektórych pacjentów w stanie przedcukrzycowym wymienia się również leki z grupy GLP-1. Niestety wciąż brak jest zadowalających dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo wymienionych leków w analizowanej populacji pacjentów. Zatem zarówno tiazolidynodiony jak i agoniści receptora GLP-1 powinny być rozważane dopiero w przypadku braku skuteczności innych form prewencji cukrzycy (w tym metforminy lub akarbozy) lub u pacjentów z największym ryzykiem rozwoju cukrzycy.

III. *European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD) [52]*

- 1) U osób z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 oraz u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy rekomendowane jest wprowadzenie poradnictwa w zakresie stylu życia, prowadzącego do umiarkowanej redukcji masy ciała oraz zwiększenia aktywności fizycznej (IA).
- 2) Zaleca się, aby wszystkim pacjentom z cukrzycą i IGT doradzić zaprzestanie palenia i oferowanie im pomocy w tym zakresie (IA);
- 3) W ramach zmiany nawyków życiennych rekomenduje się, aby całkowite spożycie dostarczało <35% tłuszczów ogółem, < 10% tłuszczów nasyconych, a jednonienasyconych kwasów tłuszczowych > 10% wartości energetycznej diety (IA);
- 4) Dzielne spożycie błonnika powinno wynosić > 40g/dzień;
- 5) W celu zmniejszenia nadmiernej masy ciała można zalecić każdą dietę o zmniejszonej kaloryczności (IB);
- 6) Rekomenduje się aktywność fizyczną o umiarkowanej lub dużej intensywności przez co najmniej 150 min/tydzień. Zalecane jest połączenie ćwiczeń aerobowych i oporowych.
- 7) W celu osiągnięcia celu terapeutycznego zalecana jest również utrzymywanie optymalnego profilu lipidowego (<70 mg/dl u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka lub zmniejszenie o co najmniej 50%), ciśnienia tętniczego (<140/85 mm Hg) oraz stabilizacja płytek krwi (istotne u pacjentów z CVD).

IV. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [38]*

- 1) Zalecana jest organizacja intensywnych programów edukacyjnych, których celem będzie mobilizacja pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy do zmiany trybu życia poprzez: podejmowanie umiarkowanego wysiłku fizycznego (co najmniej 150 min/tydzień); zwiększenie spożycia produktów pełnoziarnistych, warzyw i produktów bogatych w błonnik; zredukowanie ilości spożywanego tłuszczu, a w szczególności tłuszczów nasyconych. Wymienione aktywności powinny finalnie prowadzić do redukcji BMI.
Do populacji wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy zaliczono m.in. pacjentów z otyłością, która predysponuje do rozwoju IGT, IFG lub wzrostu poziomu hemoglobiny glikowanej.
- 2) Metformina rekomendowana jest: u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy, u których badanie poziomu glukozy we krwi (poziom glukozy na czczo, poziom hemoglobiny glikowanej) wskazuje na ciągłą progresję w kierunku rozwoju cukrzycy typu 2 pomimo wprowadzenia intensywnego programu modyfikacji trybu życia; u dorosłych pacjentów, którzy z przyczyn medycznych lub innych nie mogą wdrożyć wspomnianego programu. Leczenie należy rozpoczynać od 500 mg raz dziennie, stopniowo zwiększając dawkę do 1500 – 2000 mg/dzień.

Podsumowanie powyższych wytycznych w zakresie pozycji metforminy w profilaktyce cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Pozycja metforminy w polskich i zagranicznych wytycznych w zakresie profilaktyki cukrzycy u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stan przedcukrzycowy)

Lek	Organizacja, rok					
	PDT, 2014	PTBO, 2011	ADA, 2014	AACE, 2013	ESC/EASD, 2013	NICE
Metformina	+	+	+	+	-	+

+ - rekomendowana, - brak rekomendacji.

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych i rekomendacji klinicznych wynika, że najskuteczniejszym sposobem leczenia stanów przedcukrzycowych jest intensywna modyfikacja stylu życia. Regularna aktywność fizyczna nie tylko polepsza i utrwala efekty leczenia dietetycznego, ale również powoduje większą redukcję masy tłuszczu trzewnego, co skutkuje poprawą parametrów metabolicznych. Zmiana sposobu odżywiania (zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych, węglowodanów prostych oraz zwiększenie konsumpcji błonnika) i zwiększenie aktywności fizycznej są czynnikami, które niezależnie od redukcji masy ciała przyczyniają się do regresji stanów przedcukrzycowych. Dlatego u wszystkich osób z IFG i IGT należy zalecać modyfikację stylu życia obejmującą 5–10-procentową redukcję masy ciała, zmianę sposobu odżywiania i regularną aktywność fizyczną o umiarkowanym nasileniu, trwającą minimum 30 minut dziennie.

Należy podkreślić, iż w prewencji cukrzycy zalecana jest również metformina, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka np. pacjenci otyli (BMI >35 kg/m²), z IGT, IFG lub z poziomem HbA_{1c} w zakresie 5,7% - 6,4%.

5. INTERWENCJA OCENIANA

Ocenianą interwencją jest zastosowanie produktu leczniczego stanowiącego przedmiot wniosku o objęcie refundacją, tj. Metformax® 500, 500 mg, tabletki (dalej określane w skrócie jako „Metformax 500”). Substancją czynną produktu Metformax 500 jest metformina. Lek będzie stosowany doustnie, w postaci tabletek [7].

5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [7].

Tabela 5.
Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Metformax 500 [7]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Metformax® 500 , 500 mg, tabletki
Postać farmaceutyczna	tabletki
Skład jakościowy i ilościowy	Każda tabletką zawiera 500 mg Metformini hydrochloridum (metforminy chlorowodoru). Substancja pomocnicza: Powidon, talk, stearynian magnezu
Wygląd produktu leczniczego	Roztwór jest przezroczysty, praktycznie bezbarwny, bezzapachowy i praktycznie wolny od widocznych cząstek
Rodzaj i zawartość opakowania	Lek Metformax 500 jest pakowany w blistry PVC/Al. W tekturowym pudełku znajduje się 30, 60 lub 90 tabletek
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	R/1263
Kod EAN	5909990126316, 5909990935253, 5909990126323
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.02.1983
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	brak danych
Kod ATC	A 10 BA 02

Lek zarejestrowany jest jako preparat o nazwie handlowej Metformax®. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

5.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest metformina; każda tabletkę zawiera 500 mg *Metformini hydrochloridum* (metforminy chlorowodoru).

Metformina należy do grupy farmakoterapeutycznej: doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu; kod ATC: A 10 BA 02 [7].

Chlorowodorek metforminy jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii [7].

Metformina ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
- opóźnia absorpcję glukozy w jelicie [7].

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntezę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT). U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trój glicerydów [7].

Dodatkowe działania metforminy

Oprócz obniżania glikemii, metformina działa również:

- korzystnie na masę ciała poprzez redukcję trzewnej tkanki tłuszczowej;
- kardioprotekcyjnie — w badaniach *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) i UKPDS 10 lat później wykazano ponad 30-procentową redukcję ryzyka zawału serca u chorych z nadwagą stosujących metforminę. Lek ten ma korzystny wpływ na ścianę naczyń poprzez aktywację śródbłonkowej syntazy NO. Wpływa korzystnie na parametry układu krzepnięcia: zmniejszenie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) i czynnika *von Willebranda*, a zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu;
- na parametry gospodarki lipidowej (↓LDL, ↓TG, ↑HDL);
- przeciwnowotworowo — aktywowana przy udziale metforminy AMP-kinaza hamuje kinazę mTOR (kinaza białkowa treoninowo-serynowa), co prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórek i tym samym zahamowania wzrostu guza. Obecnie oceniane są ewentualne korzyści wynikające ze stosowania metforminy jako terapii adjuwantowej przy chemioterapii [44].

Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu metforminy maksymalne stężenie występuje po 2,5 godzinach (T_{max}). U zdrowych ochotników całkowita biodostępność po podaniu tabletki 500 mg metforminy sięga

50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem w stanie niezmienionym. Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy podlega wysyceniu i nie jest całkowite. Uważa się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. W przypadku stosowania zalecanych dawek metforminy i standardowego schematu dawkowania, stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w czasie od 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekracza 4 µg/ml, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych. Pokarm zmniejsza i w niewielkim stopniu opóźnia wchłanianie metforminy. Kliniczne znaczenie zjawisk opisanych powyżej nie jest znane [7].

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi przedział dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi 63-276 l [7].

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono obecności żadnych metabolitów metforminy u ludzi [7].

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, iż metformina jest wydalana w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godz. W przypadku zaburzenia czynności nerek klirens nerkowy ulega zmniejszeniu proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym jawny okres półtrwania jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu [7].

5.3. Wskazania

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego Metformax 500 jest wskazany w leczeniu [7]:

- cukrzyca typu 2, zwłaszcza u pacjentów otyłych, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Metformax 500 można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną;
- nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

Szczegółowe rekomendacje dotyczące stosowania metforminy w analizowanym wskazaniu (tj. nieprawidłowa tolerancja glukozy – stan przedcukrzycowy), zawarte w wytycznych klinicznych, omówiono w rozdz. 4.7.

5.4. Dawkowanie i sposób podania

W ChPL dobór pacjentów kwalifikujących się do leczenia za pomocą leku Metformax 500 opisano następująco [7]:

Dorośli

1. Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:
 - Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg chlorowodoru metforminy (1 tabletką) 2 lub 3 razy na dobę w trakcie lub po posiłku.
 - Po 10-15 dniach leczenia należy dostosować dawkę na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.
 - Maksymalna zalecana dawka metforminy wynosi 3 g na dobę.
 - Jeśli jest planowana zamiana innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminę, należy przerwać podawanie poprzednio stosowanego leku i rozpocząć stosowanie metforminy w dawce podanej powyżej.
2. Leczenie skojarzone z insuliną:
 - Produkt leczniczy Metformax 500 i insulina mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metforminę stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg (1 tabletką) od 2 do 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena czynności nerek.

Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)

W nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym) Metformax 500 stosuje się zwykle w dawce 500 mg (1 tabletką) 2 razy na dobę.

Dodatkowo w ChPL zawarto informację, iż wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii.

5.5. Przeciwwskazania, ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek jest przeciwwskazany w przypadku wystąpienia [7].

- Nadwrażliwości na chlorowodorek metforminy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Cukrzycowej kwasicy ketonowej, cukrzycowego stanu przedśpiączkowego;

- Niewydolności lub zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min);
- Ostrych stanów z ryzykiem zaburzeń zmiany czynności nerek takich, jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod;
- Ostrych lub przewlekłych chorób, które mogą powodować hipoksję tkanek takich, jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał serca, wstrząs;
- Niewydolności wątroby, ostrych zatruc alkoholem, alkoholizmu.
- Karmienia piersią.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Metformax 500 [7]:

- W wyniku kumulacji metforminy może wystąpić rzadkie, ale ciężkie (z wysoką śmiertelnością w przypadku braku odpowiedniego leczenia) powikłanie metaboliczne - kwasica metaboliczna. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie metforminy, a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu;
- Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, gdy czynność nerek może być zaburzona, np. podczas rozpoczynania terapii przeciwnadciśnieniowej lub preparatami moczopędnymi oraz rozpoczynania terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ);
- Podawanie metforminy chlorowodoru należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w znieczuleniu ogólnym podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od zabiegu lub wznowieniu odżywiania doustnego i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa;
- Wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii;
- Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne rutynowo stosowane w celu kontroli cukrzycy;
- Produkty lecznicze wykazujące wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną takie, jak glukokortykoidy (podawane ogólnie lub miejscowo) oraz sympatykomimetyki. Może być wówczas wymagana częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy dostosować dawkę metforminy podczas skojarzonej terapii z takim lekiem;
- Leki moczopędne, a zwłaszcza diuretyki pętlowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej z uwagi na ich działanie zmniejszające czynność nerek;
- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz po ich odstawieniu;
- W przypadku ostrego zatrucia alkoholem istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku głodzenia lub niedożywienia oraz niewydolności wątroby;

- Należy unikać spożywania alkoholu oraz leków zawierających alkohol w składzie;
- Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy i zwiększenia ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać podawanie metforminy przed badaniem lub w momencie wykonywania badania, i nie należy ponownie rozpocząć leczenia przez 48 godzin po badaniu, i tylko po oznaczeniu parametrów czynnościowych nerek i potwierdzeniu, że są prawidłowe;
- Metformina przenika do mleka matek karmiących. Decyzję o ewentualnym zaprzestaniu karmienia piersią należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią oraz potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka;
- Monoterapia metforminą nie powoduje hipoglikemii i tym samym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak zwrócić pacjentowi uwagę na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonilomocznika, insulina, repaglinid);
- Znaczne przedawkowanie metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą powodować kwasicę mleczanową. Najbardziej skuteczną metodą usuwania mleczanów i metforminy jest hemodializa.

Działania niepożądane uwzględnione w ChPL Metformax 500 omówiono w Analizie Klinicznej (Poszerzona analiza bezpieczeństwa).

5.6. Status finansowania ocenianej interwencji

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [36], substancje lecznicze zawierające metforminę są refundowane w Polsce z poziomem odpłatności – ryczałt (plus dopłata pacjenta do wysokości limitu) w ramach grupy limitowej: *15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina* we wskazaniach:

- cukrzyca (wskazanie rejestracyjne);
- nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy) (wskazanie pozarejestracyjne);
- zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy (wskazanie pozarejestracyjne);
- zespół policystycznych jajników (wskazanie pozarejestracyjne).

Limit w ww. grupie limitowej wyznacza produkt leczniczy Siofor 850 30 tabl. W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty lecznicze, wraz ze szczegółowym określeniem sposobu i poziomu finansowania.

Decyzje refundacyjne w innych krajach analizowano w oparciu o informacje z *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [24], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical*

Management Agency) [26], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [25], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [29], *Danish Medicines Agency* (Dania) [22], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [21], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [13], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [14], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [19], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [16], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [23] oraz kanadyjskiej *Health Canada* [15].

W oparciu o informacje udostępnione przez producenta leku firmę *Teva Pharmaceuticals Polska* ustalono, iż produkt leczniczy Metformax 500 w przedmiotowym wskazaniu jest aktualnie refundowany w Wielkiej Brytanii.

Należy zaznaczyć, iż brak refundacji ocenionej interwencji we wnioskowanym wskazaniu w innych krajach [tj. nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi] wynika z braku rejestracji preparatu Metformax 500 w analizowanym wskazaniu. Zgodnie bowiem z aktualną wiedzą preparat Metformax 500 został zarejestrowany dodatkowo w populacji pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanem przedcukrzycowym) jedynie na terenie Polski.

5.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przeprowadzono przegląd rekomendacji, dotyczących finansowania metforminy w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym).

Wyszukiwanie przeprowadzono w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [17], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [24], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [27], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [28], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [20], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [18], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [12] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [30].

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania metforminy na stronach internetowych żadnej z ww. organizacji zagranicznych. Jediną odnalezioną rekomendacją jest stanowisko Rady Przejrzystości AOTM, która wyraziła pozytywną opinię w sprawie finansowania metforminy w populacji pacjentów m.in. z nieprawidłową tolerancją glukozy (opinia nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.) [3].

6. INTERWENCJA ALTERNATYWNA

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [4]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [39].

Oceniana interwencja, preparat Metformax 500 występuje w postaci tabletek zawierających 500 mg chlorowodoru metforminy, leku przeciwcukrzycowego z grupy pochodnych biguanidów zmniejszającego stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Metformax 500 jest oprócz leczenia cukrzycy typu 2, nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą modyfikacji trybu życia (ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych) nie uda się uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi [7]. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym przedmiotowego leku [4].

A zatem w celu oceny efektywności klinicznej, oceniana interwencja powinna zostać porównana z opcjami terapeutycznymi w ww. wskazaniu (stan przedcukrzycowy), zidentyfikowanymi na podstawie wytycznych postępowania klinicznego oraz rutynowej praktyki klinicznej (opinia eksperta medycznego).

Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2014) „stan przedcukrzycowy” (ang. *prediabetes*) określa nieprawidłową glikemię na czczo (IFG) i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT) [37].

Zgodnie z rekomendacją organów opiniotwórczych w zakresie praktyki klinicznej najskuteczniejszym sposobem leczenia stanów przedcukrzycowych jest intensywna modyfikacja stylu życia. Regularna aktywność fizyczna nie tylko polepsza i utrzuca efekty leczenia dietetycznego, ale również powoduje większą redukcję masy tłuszczu trzewnego, co skutkuje poprawą parametrów metabolicznych. Zmiana nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej są czynnikami, które niezależnie od redukcji masy ciała przyczyniają się do regresji stanów przedcukrzycowych. Dlatego u wszystkich osób ze stanem przedcukrzycowym należy wprowadzić intensywną edukację zmierzającą do modyfikacji stylu życia przez pacjenta [37, 43, 1, 52, 38].

Ponadto zarówno Polskie Towarzystwo Diabetologiczne jak i stowarzyszenia zagraniczne (ADA, AACE, NICE) zalecają w swoich najnowszych wytycznych oprócz terapii behawioralnej zastosowanie leczenia farmakologicznego w postaci metforminy, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 [37, 43, 1, 38]. Niewątpliwą zaletą leku jest oprócz działania obniżającego glikemię jej korzystny wpływ na masę ciała poprzez redukcję trzewnej tkanki tłuszczowej. Jest to szczególnie istotne u pacjentów wyjściowo otyłych lub z nadwagą [44].

Oprócz metforminy, lekiem rekomendowanym przez *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) w leczeniu pacjentów ze stanem przedcukrzycowym jest akarboza. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w warunkach polskich lek ten nie może stanowić adekwatnego komparatora. Preparaty zawierające akarbozę (Adeksa [5], Glucobay [6]) zostały zarejestrowane jedynie we wskazaniu „Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna), zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne” i są refundowane w ramach grupy limitowej 17.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy we wskazaniu „cukrzyca” [36]. Nie ma więc przesłanek do stosowania ww. preparatów w ramach profilaktyki progresji do cukrzycy typu 2.

Można zatem przyjąć, iż metformina jest jedynym lekiem na rynku polskim rekomendowanym i refundowanym w analizowanym wskazaniu. Nie ma zatem możliwości przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej metforminy (Metformax 500) z inną lekową technologią opcjonalną.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak lekowej technologii opcjonalnej zasadne wydaje się przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej metforminy (Metformax 500) z placebo lub brakiem leczenia farmakologicznego w połączeniu z terapią behawioralną, prowadzoną zarówno w postaci intensywnej edukacji pacjenta i monitorowania stopnia dyscypliny terapeutycznej (ang. *life style modification*, LSM) jak i standardowego poradnictwa medycznego (ang. *standard medical advice*, SMA¹) w zakresie diety i aktywności fizycznej bez późniejszej weryfikacji wdrożonych zasad i zaleceń.

Jak już zaznaczono wcześniej, terapia behawioralna jest powszechnie rekomendowanym podejściem w przypadku zdiagnozowania nieprawidłowej tolerancji glukozy lub nieprawidłowej glikemii na czczo. Podejście to wydaje się jednak zasadne tylko wówczas jeśli chorzy objęci są stałą opieką lekarza lub dietetyka, sprawdzających stopień dyscypliny terapeutycznej w długim okresie obserwacji oraz mobilizujących do dalszych działań w zakresie terapii behawioralnej. Niestety bowiem, w przypadku większości pacjentów, mimo pełnej świadomości ryzyka rozwoju przewlekłej choroby – cukrzycy typu 2, utrzymanie na stałe odpowiedniego stylu życia jest nieosiągalne [8].

Dlatego zasadne wydaje się uwzględnienie terapii behawioralnej w rozumieniu programów edukacyjnych zmierzających do zmiany nawyków żywieniowych i zwiększenia aktywności fizycznej wraz ze ścisłym monitorowaniem stanu pacjenta i motywacją do dalszych działań jak również standardowego poradnictwa w zakresie modyfikacji stylu życia. Ponadto należy nadmienić, iż modyfikacja stylu życia jest zalecana u wszystkich pacjentów z nieprawidłową glikemią, również w przypadku wdrożenia leczenia farmakologicznego, jako niezbędny składnik postępowania terapeutycznego.

Podsumowując, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano: placebo lub brak leczenia w połączeniu z terapią behawioralną (LSM lub SMA¹). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [50, 39, 49], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna

¹ Należy zaznaczyć, iż autorzy raportu stosowali wymiennie sformułowania w zakresie terapii behawioralnej określonej jako SMA (ang. *standard medical advice*): standardowe poradnictwo medyczne lub standardowa opieka medyczna (oba pojęcia uznano za swoje synonimy).

z wytycznymi klinicznymi) [4] oraz został potwierdzony przez eksperta klinicznego [REDACTED]

6.1. Terapia behawioralna

Powszechnie rekomendowanym podejściem w przypadku pacjentów ze stanem przedcukrzycowym (IFG i/lub IGT) jest zalecanie modyfikacji stylu życia poprzez zmianę nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej.

Inicjowanie modyfikacji stylu życia i utrwalenie dobrych nawyków żywieniowych i w zakresie aktywności fizycznej będzie możliwe jedynie dzięki odpowiedniej edukacji, która jest stałym, integralnym i niezbędnym składnikiem postępowania terapeutycznego i dotyczy zarówno pacjentów ze stanem przedcukrzycowym jak i tych już leczonych z powodu cukrzycy [37].

Cechy właściwie wdrożonej edukacji:

1. Program edukacji pacjenta powinien być tworzony przy udziale chorego i jego lekarza oraz pozostawać w ścisłym związku i koordynacji z zalecanym sposobem leczenia. Pacjent jest aktywnym członkiem zespołu terapeutycznego;
2. Zalecane są: strategie zintegrowania samodzielnego postępowania w chorobie z codziennym sposobem życia; równoległe prowadzenie zindywidualizowanej edukacji oraz tworzenie grupowych programów edukacyjnych (edukację powinny prowadzić odpowiednio przeszkolone osoby oraz członkowie zespołu terapeutycznego);
3. W edukacji należy wykorzystywać współczesne technologie (DVD, internet);
4. Podstawę edukacji stanowi ustalenie indywidualnych celów postępowania w chorobie, z uwzględnieniem trudności specyficznych dla danej osoby. Program edukacji powinien zawierać kształtowanie wpływu na przebieg choroby, ponieważ sama wiedza nie jest wystarczająca do optymalnego postępowania w cukrzycy [37].

Celem edukacji pacjenta jest wspieranie go w samodzielnym postępowaniu z chorobą (*self-management training*) oraz w modyfikacji stylu życia, ze względu na zalecany sposób odżywiania oraz aktywność fizyczną. Zasady dotyczące diety oraz aktywności fizycznej niezbędne do kontroli poziomu glikemii we krwi przedstawiono w poniżej.

Dieta

Ogólne zasady stosowania i składu współczesnej diety „cukrzycowej” są tożsame z regułami zdrowego żywienia: regularność przyjmowania posiłków, zbliżona łączna kaloryczność posiłków każdego dnia, zmniejszenie dowozu kalorii u osób z otyłością lub nadwagą celu osiągnięcia prawidłowej masy ciała; skład jakościowy diety zapewniający odpowiedni udział składników pokarmowych oraz zabezpieczający przed wystąpieniem czynników ryzyka miażdżycy. Chorzy powinni dodatkowo kontrolować ilość spożywanych węglowodanów we wszystkich posiłkach i unikać spożywania węglowodanów prostych [31].

- Leczenie dietetyczne obejmuje wskazówki dotyczące: całkowitej kaloryczności diety, rozdziału kalorii na poszczególne posiłki w ciągu dnia, źródła pokarmów, które

- zabezpieczają zapotrzebowanie kaloryczne oraz dowóz witamin, składników mineralnych i fitozwiązków [37].
- Przy ustalaniu diety należy uwzględnić indywidualne preferencje żywieniowe i kulturowe pacjenta, wiek, płeć, poziom aktywności fizycznej oraz status ekonomiczny [37].
 - Przy opracowaniu założeń diety można korzystać z systemu wymienników węglowodanowych (WW) oraz wartości indeksu glikemicznego (IG) i ładunku glikemicznego (ŁG) produktów [37].
 - W cukrzycy typu 2 (a tym samym w stanie przedcukrzycowym) podstawowym zadaniem jest nie tylko utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej choroby, ale także redukcja nadmiaru masy ciała i utrzymanie pożądanej masy ciała chorego. A zatem, podstawowe znaczenie ma całkowita kaloryczność diety, dostosowana do wieku, aktualnej masy ciała oraz aktywności fizycznej osoby chorej, która powinna umożliwić powolną, ale systematyczną redukcję masy ciała. Zmniejszenie kaloryczności diety (o 500–1000 kcal/d.) powinno umożliwić choremu powolną, ale systematyczną redukcję masy ciała (ok. 0,5–1 kg/tydzień) [37].
 - Redukcję masy ciała można osiągnąć, stosując zarówno dietę o zredukowanej ilości węglowodanów, jak i dietę niskotłuszczową [37].
 - W prewencji i leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym może być zalecana dieta oparta na założeniach diety śródziemnomorskiej lub diety DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) [37].

Aktywność fizyczna [37]:

Wysiłek fizyczny jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy (jak również stanu przedcukrzycowego). Wysiłek fizyczny wpływa korzystnie na wrażliwość na insulinę i kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz sprzyja redukcji masy ciała, wpływa także korzystnie na nastrój, nawet u osób z depresją.

- Zasady podejmowania wysiłku fizycznego: początkowe zalecenia dotyczące aktywności fizycznej powinny być umiarkowane i uzależnione od możliwości pacjenta do wykonywania wysiłku; w celu uzyskania optymalnego efektu wysiłek fizyczny powinien być regularny, podejmowany co najmniej co 2–3 dni, jednak najlepiej codziennie; rozpoczynając intensywną aktywność fizyczną, należy wykonywać trwające 5–10 minut ćwiczenia wstępne, a na zakończenie — uspokajające; wysiłek fizyczny może zwiększać ryzyko ostrej lub opóźnionej hipoglikemii; alkohol może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii po wysiłku; należy zwracać uwagę na zapobieganie odwodnieniu organizmu w warunkach wysokiej temperatury otoczenia; należy pamiętać o ryzyku uszkodzenia stóp podczas wysiłku (zwłaszcza przy współistniejącej neuropatii obwodowej i obniżeniu progu czucia bólu), o konieczności pielęgnacji stóp i wygodnym obuwiu.
- Intensywność wysiłku fizycznego określa lekarz na podstawie pełnego obrazu klinicznego.

Stan opieki diabetologicznej w Polsce, w zakresie prewencji jak również wczesnego rozpoznania cukrzycy oraz postępowania terapeutycznego nie kształtuje się równomiernie. Niemniej jednak charakterystyczne są tendencje wspólne dla wszystkich województw [33].

Przede wszystkim niepokojącym zjawiskiem jest zmniejszająca się liczba specjalistycznych poradni diabetologicznych. Również liczba lekarzy diabetologów nie jest wystarczająca w stosunku do wzrastających potrzeb społeczeństwa. W konsekwencji dostęp pacjentów z nieprawidłową glikemią (ze stanem przedcukrzycowym lub rozwiniętą cukrzycą) zarówno do programów edukacyjnych jak i do wykwalifikowanej opieki niemedycznej (porady dietetyków) i medycznej jest mocno utrudniony [33].

Zatem zasadne wydaje się założenie, że terapia behawioralna może być prowadzona zarówno w postaci intensywnej edukacji pacjenta i monitorowania stopnia dyscypliny terapeutycznej (ang. *life style modification*, LSM) jak i standardowego poradnictwa medycznego (ang. *standard medical advice*, SMA²) w zakresie diety i aktywności fizycznej bez późniejszej weryfikacji wdrożonych zasad i zaleceń.

Mimo iż, terapia behawioralna nie stanowi komparatora sama w sobie jej uwzględnienie w schemacie z placebo/brakiem leczenia farmakologicznego jest uzasadnione również z formalnego punktu widzenia. Zgodnie bowiem z § 3 pkt 9 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych przez technologię opcjonalną rozumieć należy „*procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku*” [39]. Natomiast zgodnie z Ustawą o świadczeniach zdrowotnych przez procedurę medyczną rozumieć należy „*postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych*” [49]. W związku z powyższym wizytę w poradni specjalistycznej albo w poradni POZ, składającą się na postępowanie zarówno lecznicze (leczenia nieprawidłowej tolerancji glukozy) jak i profilaktyczne (zapobieganie rozwojowi cukrzycy typu 2) należy zakwalifikować jako procedurę medyczną w rozumieniu Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [49].

² Należy zaznaczyć, iż autorzy raportu stosowali wymiennie sformułowania w zakresie terapii behawioralnej określonej jako SMA (ang. *standard medical advice*): standardowe poradnictwo medyczne lub standardowa opieka medyczna (oba pojęcia uznano za swoje synonimy).

7. WYNIKI ZDROWOTNE

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [4] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Informacje zamieszczone na stronach EMA [10] wskazują, iż zarówno IGT jak i IFG, epizody cukrzycy ciążowej, cukrzyca typu 2 u krewnych pierwszej linii, otyłość oraz siedzący tryb życia stanowią znane czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Powszechnie rekomendowaną terapią pierwszej linii w celu poprawy glikemii u pacjentów z czynnikami ryzyka stanowi intensywna modyfikacja stylu życia. Eksperti EMA przyznają jednak, że wprowadzenie farmakoterapii może okazać się korzystne w przypadku pacjentów z pogarszającą się glikemią, powikłaniami sercowo-naczyniowymi lub z niealkoholowym otyśleniem wątroby, szczególnie gdy nie osiągnięto celu terapeutycznego poprzez zastosowanie terapii behawioralnej.

Badania zaprojektowane w celu oceny leku stosowanego w analizowanym wskazaniu powinny być randomizowanymi próbami klinicznymi, kontrolowanymi placebo, w których oprócz farmakoterapii stosowana jest terapia behawioralna. Okres obserwacji zaś powinien być uzależniony od mechanizmu działania leku [10].

Za główne punkty końcowe, które powinny być oceniane w ww badaniach eksperci EMA wymieniają częstość występowania cukrzycy oraz czas do zdiagnozowania choroby. Uzyskane efekty w zakresie wymienionych punktów końcowych powinny być zarówno istotne statystycznie jak i mieć znaczenie z klinicznego punktu widzenia. Niemniej jednak autorzy opracowania wskazują, iż wciąż brak jest danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie wielkości opóźnienia progresji do cukrzycy typu 2 przekładającego się na redukcję powikłań mikro- i mikronaczyniowych, rzeczywistego celu interwencji farmakologicznej. Dlatego w przypadku leków wymagających długiego okresu obserwacji zalecana jest dodatkowo ewaluacja parametrów sercowo-naczyniowych takich jak np. ciśnienie krwi, profil lipidowy. Również ocena funkcji komórek β może stanowić dodatkową wartość. Zgodnie z rekomendacją EMA badane leki powinny charakteryzować się ponadto akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [10].

Zgodnie z opinią eksperta medycznego, [REDAKTOWANE] wśród głównych punktów końcowych, które powinny być uwzględnione w ocenie efektywności klinicznej leku stosowanego w populacji pacjentów ze stanem przedcukrzycowym należy wymienić: nowe przypadki cukrzycy, zgony z jakiegokolwiek przyczyny, zgony z powodu powikłań sercowo-naczyniowych oraz normalizację glikemii. Pozostałe rekomendowane punkty końcowe to masa ciała, profil lipidowy, ciśnienie tętnicze, kontrola glikemii w oparciu o pomiar glikemii na czczo oraz w teście tolerancji glukozy. Za istotne z klinicznego punktu widzenia punkty końcowe dr Katra uznała częstość cukrzycy *de novo* oraz zgony.

Ekspert wskazuje ponadto na bezzasadność uwzględniania poziomu hemoglobiny glikowanej jako nieadekwatnego wskaźnika dla stanu przedcukrzycowego.

Mając na uwadze zarówno powyższe rekomendacje jak i dostępność danych w badaniach, autorzy niniejszego opracowania zdecydowali się na ocenę takich punktów końcowych jak:

- nowe przypadki cukrzycy;
- zgony (ogółem, z powodu CVD);
- normalizacja glikemii;
- kontrola glikemii (glukoza na czczo, glukoza po obciążeniu testem doustnym);
- masa ciała (w tym np. zmiana masy, zmiana obwodu pasa w odniesieniu do wartości wyjściowych);
- czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (w tym ciśnienie tętnicze, profil lipidowy)
- poziom insuliny;
- jakość życia;
- utrata z badania;
- zdarzenia serowo-naczyniowe;
- inne zdarzenia niepożądane np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione zalecenia EMA, opinię eksperta medycznego oraz odnalezione dokumenty w bazie *Cochrane Collaboration*: protokół przeglądu systematycznego dla metforminy [35] oraz przegląd systematyczny dla akarbozy [51]. W obu dokumentach populację docelową stanowili pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy lub z nieprawidłową glikemią na czczo.

8. TYP BADANIA

Szczegółowe zalecenia EMA [10] względem metodyki badań pierwotnych, w odniesieniu do oceny metod leczenia pacjentów m.in. z nieprawidłową tolerancją glukozy, są następujące:

- Zalecany schemat badawczy: badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem kontrolowane placebo;
- Zmiana stylu życia (tj. zastosowanie diety i zwiększenia aktywności fizycznej) powinna być stosowana u wszystkich pacjentów badania;
- Liczba pacjentów i okres obserwacji powinny być wystarczające do przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa leku; nie jest możliwe sformułowanie szczegółowych zaleceń w tym zakresie – ocena zależna jest między innymi od testowanej substancji czynnej i wyrobów medycznych.

W analizie klinicznej oceniającej wnioskowaną technologię medyczną poszukiwano, zgodnie z powyższymi zaleceniami EMA oraz Wytycznymi AOTM, w pierwszym rzędzie badań z najwyższego poziomu wiarygodności w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii, tj. badań z randomizacją oraz z grupą kontrolną.

9. WNIOSKI: PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane wg schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych w analizie klinicznej załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Metformax 500, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.

Definicja pytania klinicznego w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych - schemat PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja	Dorośli pacjenci z nieprawidłową tolerancją glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi
Interwencja	Metformina (Metformax 500) stosowana w postaci doustnej w dawce 500 mg (1 tabletki) 2 razy na dobę*
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Placebo lub brak leczenia (łącznie ze zmianą stylu życia tj. dietą i aktywnością fizyczną)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> nowe przypadki cukrzycy; zgony (ogółem, z powodu CVD); normalizacja glikemii; kontrola glikemii (glukoza na czczo, glukoza po obciążeniu testem doustnym); masa ciała (w tym np. zmiana masy, zmiana obwodu pasa w odniesieniu do wartości wyjściowych); czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (w tym ciśnienie tętnicze, profil lipidowy) poziom insuliny; jakość życia; utrata z badania; zdarzenia serowo-naczyniowe; inne zdarzenia niepożądane np. żołądkowo-jelitowe.
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane; Badania nieopublikowane, dla których uzyskano dostęp do pełnego raportu z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>, CSR); Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.
Kryteria wykluczenia	

- Populacja inna niż predefiniowana;
- Inna dawka, droga podania lub częstość dawkowania niż w kryteriach włączenia;
- Leczenie skojarzone z udziałem metforminy oraz innych doustnych leków przeciwcukrzycowych;
- Cel podania metforminy inny niż prewencja cukrzycy typu 2;
- Okres obserwacji krótszy niż 6 miesięcy;
- Brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- Punkty końcowe inne niż predefiniowane;
- Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników lub brak wyników dla ocenianej interwencji;
- Badania bez randomizacji, bez grupy kontrolnej, badania wtórne, próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup krzyżowych, analizy retrospektywne, opisy przypadków;
- Brak publikacji (dostępne jako abstrakty, postery konferencyjne), publikacje typu list, komentarz; publikacje w języku innym niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

*wszyscy pacjenci powinni kontynuować dietę z regularnym przyjmowaniem węglowodanów podczas dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczoną podażą kalorii.

Przyjęta populacja docelowa, obejmująca pacjentów ze nieprawidłową tolerancją glukozy (stanem przedcukrzycowym), u których za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi, jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym i wskazanym we wniosku o refundację przedmiotowego produktu leczniczego. Tym samym definicja populacji docelowej w analizie klinicznej spełnia wymogi formalno-prawne [39] i zalecenia zawarte w wytycznych AOTM [4].

Interwencję ocenianą stanowi metformina w postaci tabletek zawierających 500 mg substancji czynnej, stosowana w dawce 500 mg dwa razy na dobę. Taka definicja ocenianej interwencji odpowiada charakterystyce produktu leczniczego Metformax 500 (wnioskowanej technologii medycznej). Definicja ocenianej interwencji spełnia zatem wymogi formalno-prawne [39] i zalecenia zawarte w wytycznych AOTM [4].

Komparatorem dla ocenianej interwencji w analizie efektywności klinicznej jest placebo lub brak leczenia farmakologicznego w połączeniu z terapią behawioralną. Wybór komparatora został poprzedzony analizą wytycznych postępowania klinicznego, zarówno polskich jak i zagranicznych oraz przeglądem leków zarejestrowanych i refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), oraz został potwierdzony przez eksperta klinicznego

Oceniane efekty zdrowotne (punkty końcowe) analizy klinicznej zostały wybrane głównie w oparciu o metodologiczne wytyczne EMA oraz opinię eksperta medycznego. Na zasadność wyboru poszczególnych punktów końcowych wskazywało również ich uwzględnienie w dokumentach (protokole i pełnym przeglądzie systematycznym) przygotowanych przez Cochrane Collaboration dla populacji pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy i/lub nieprawidłową glikemią na czczo.

Biorąc pod uwagę zalecenia EMA w kwestii metodyki badań pierwotnych, w odniesieniu do oceny metod leczenia chorych m.in. z nieprawidłową tolerancją glukozy, w analizie uwzględniono randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo/brakiem leczenia farmakologicznego, w których u wszystkich pacjentów wdrożono mniej lub bardziej intensywną terapię behawioralną.

Ponadto analizę efektywności klinicznej poszerzono o następujące dane:

- Poszerzona analiza skuteczności praktycznej:
 - duże, prospektywne pierwotne badania postmarketingowe o charakterze obserwacyjnym (IV fazy);
 - Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - badanie kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, a zawierające istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji;
 - pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy, badania bez grupy kontrolnej);
- oraz:**
- informacje o profilu bezpieczeństwa z ChPL;

- wnioski z ostatniego raportu PSUR;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (URPL, EMA, FDA).
- Przegląd badań wtórnych:
 - opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji

Tak zdefiniowany zakres analizy klinicznej pozwoli na przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i praktycznej, z uwzględnieniem szczegółowej oceny profilu bezpieczeństwa, stosowania wnioskowanej technologii medycznej.

10. PIŚMIENNICTWO

1. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013, Consensus Statement, Endocrine Practice 2013; 19 (Suppl 2):1-48
2. Adamiec R. WET-Diab - badanie populacyjne mieszkańców Wrocławia w kontekście chorobowości z powodu cukrzycy - doniesienie wstępne. Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 4, 189-194.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Opinia Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-16/MM/13 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
5. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Adeksa (<http://leki.urpl.gov.pl/>)
6. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Glucobay (<http://leki.urpl.gov.pl/>)
7. Charakterystyka produktu leczniczego Metformax® 500, 500 mg, tabletki (materiały otrzymane od Zleceniodawcy).
8. Czupryniak Leszek. Stan przedcukrzycowy — czas na niefarmakologiczną i farmakologiczną prewencję cukrzycy. Diabetologia kliniczna Tom 2, Nr 4 (2013), s. 144-149.
9. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz, Magdalena Białkowska, Marek Bolanowski, Aldona Dembińska-Kieć, Barbara Krzyżanowska-Świniarska, Ewa Małecką-Tendera, Andrzej Milewicz, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Lucyna Ostrowska, Barbara Zahorska-Markiewicz. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością w kwestii stosowania metforminy u osób otyłych w stanach przedcukrzycowych. Via Medica 2011; s. 152-156.
10. EMA. 14 May 2012 CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European Medicines Agency, 2012.
11. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050. Ludność według płci i funkcjonalnych grup wieku, stan w dniu 31.XII. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>, (dostęp 07.10.2014)
12. [http:// www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
13. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
14. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
15. http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form
16. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
17. <http://www.aotm.gov.pl>
18. <http://www.cadth.ca>
19. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
20. <http://www.health.gov.au/>

21. <http://www.medicijnkosten.nl/>
22. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
23. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/firmNomenclator.jsp>
24. <http://www.nice.org.uk>
25. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
26. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
27. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
28. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
29. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
30. <http://www.wales.nhs.uk>
31. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Gajewski P. (red.). Artykuł: Sieradzki J. „Cukrzyca i zespół metaboliczny” s. 1358-1376. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
32. International Diabetes Federation. 2013. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. Brussels, Belgium <http://www.idf.org/diabetesatlas> (dostęp 16.09.2014)
33. Koalicja na rzecz walki z cukrzycą, Niebieska księga cukrzycy, Warszawa 2013 r. (http://koalicja-cukrzyca.pl/docs/blue_paper_raport_cukrzyca_to.pdf)
34. Korzeniowska K, Jabłocka A, Cukrzyca (część I), Farmacja Współczesna, 2008; 1: 231-235.
35. Lu Q., Ke LQ., Tong N., Cao L., Wu T., Zhang J. Metformin for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose (protocol), The Cochrane Collaboration 2010
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
37. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2014, Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, supl. A.
38. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk, NICE public health guidance 38, 2012 (<http://www.nice.org.uk/guidance/ph38>)
39. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
40. Ruprecht Z, Kamińska A. Częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej w badanej grupie osób z czynnikami ryzyka. Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 6, 374-381
41. Sieradzki J, Wilkins A. SCREEN-POL 2 — aktywne wyszukiwanie i wczesne rozpoznawanie cukrzycy typu 2 u pacjentów zgłaszających się do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. Wyniki ogólnopolskiego, wielośrodkowego programu przesiewowego. Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 3, 103-114
42. Sieradzki J. Cukrzyca tom 1. Wydawnictwo Via Medica (wyd.1), Gdańsk 2007.
43. Standards of medical care in diabetes – 2014, American Diabetes Association, Diabetes Care 2014, 37 (1):14-80

44. Strojek Krzysztof, Wróbel Marta, Szyborska-Kajane Aleksandra, Rokicka Dominika. Metformina — nowe wskazania refundacyjne. Diabetologia kliniczna Tom 2, Nr 4 (2013), s. 120-124.
45. Strus A, Szepietowska B. Możliwości prewencji cukrzycy typu 2. Pol J Endocrinol 2008; 59 (1): 6–12.
46. Tatorń J, Czech A. Cukrzyca Podręcznik diagnostyki i terapii. Katowice 2009, <http://www.dlaspecjalistow.pl/files/4/cukrzyca.pdf> (dostęp: 23.09.2014)
47. THE DECODE STUDY GROUP. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. Diabetes Care 26:61–69, 2003.
48. Unwin N. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabetic Medicine 2002, 19, 708–723.
49. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zmianami.
50. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
51. Van de Laar FA., Lucassen P., Akkermans R., van de Lisdonk E., De Grauw W. Alpha-gluconidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or fasting blood glucose (Review), The Cochrane Collaboration 2006
52. Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo- -naczyniowego opracowane we współpracy z EASD Kardiologia Polska 2013, 71 (suppl. XI): 319-394

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wg PTD 2014 [37].....	14
Tabela 2. Przegląd wskaźników rozpowszechnienia stanu przedcukrzycowego w polskiej populacji	18
Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z IGT.....	19
Tabela 4. Pozycja metforminy w polskich i zagranicznych wytycznych w zakresie profilaktyki cukrzycy u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy (stan przedcukrzycowy).....	23
Tabela 5. Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Metformax 500 [7].....	24
Tabela 6. Definicja pytania klinicznego w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych - schemat PICO(S).....	39
Tabela 7. Produkty lecznicze zawierające metforminę, refundowane w Polsce wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [36].....	47

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Klasyfikacje siły zaleceń/poziomu dowodów naukowych

Instytucja [źródło]	Stopień /klasa	Definicja/kryteria
ADA [43]	Poziom dowodów naukowych	
	A	<p>Dowody naukowe pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań typu RCT, o właściwej mocy statystycznej, obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) a) międzynarodowe badanie kliniczne; b) b) metaanalizę badań uwzględniającą ocenę jakości danych; <p>Ponadto przekonujące dowody nie pochodzące z badań eksperymentalnych np. reguła „wszystko albo nic” zaproponowana przez Center for EBM (University of Oxford).</p> <p>Dodatkowo dowody naukowe z dobrze zaprojektowanych badań RCT, o właściwej mocy statystycznej obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) dobrze zaprojektowane badanie kliniczne prowadzone w jednym lub więcej ośrodków; b) metaanalizę powyższych badań, uwzględniająca ocenę jakości danych.
	B	<p>Dowody naukowe pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) prospektywne badania kohortowe lub rejestry pacjentów; b) metaanaliza badań kohortowych. <p>Dodatkowo dane pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań kliniczno-kontrolnych.</p>
	C	<p>Dowody naukowe z innych badań kontrolowanych, w których istnieje ryzyko, iż dobór grupy kontrolnej nie został wykonany w sposób prawidłowy lub badania bez grupy kontrolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) badania RCT z ≥ 1 poważną lub ≥ 3 mniej istotną nieprawidłowością metodologiczną, które mogą zaburzać uzyskane wyniki; b) badania obserwacyjne, obciążone ryzykiem błędu systematycznego (np. porównanie wyników serii przypadków z historyczną grupą kontrolną). c) serie przypadków lub analiza pojedynczych przypadków.
	E	Stanowisko ekspertów, dowody oparte na praktyce klinicznej

12.2. Sposób i poziom finansowania metforminy

Tabela 7.

Produkty lecznicze zawierające metforminę, refundowane w Polsce wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [36]

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	Cena det. [zł]	Limit [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Podmiot odpowiedzialny	Wysokość dopłaty
Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	2,86	3	4,2	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,21
Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	5,72	6,01	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,2
Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	4,47	4,69	6,72	6,72	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,2
Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	9,72	10,21	13,75	13,75	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,2
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	5,5	5,78	8,08	8,08	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,2
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765430	11,44	12,01	15,91	15,91	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,2
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	5,72	6,01	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,2
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	8,42	8,84	12,05	12,05	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,2
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	7,99	8,39	11,93	11,93	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	3,2
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	12,96	13,61	18,17	18,17	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policytycznych jaitników	ryczalt	4,08

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza problemu decyzyjnego

Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	3,4	3,57	4,77	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,78
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	6,8	7,14	9,44	8,39	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,25
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	5909990078967	8,58	9,01	12,21	12,21	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	5,78	6,07	8,37	8,37	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	11,88	12,47	16,37	16,37	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	5909990078998	17,15	18,01	23,11	23,11	Cukrzyca		ryczałt	4,8
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	4,75	4,99	7,02	7,02	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	9,5	9,98	13,52	13,52	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	5909990079032	14,58	15,31	19,87	19,87	Cukrzyca		ryczałt	4,08
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	5909990789306	9,64	10,12	13,66	13,66	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Glucophage 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	5,99	6,29	8,59	8,39	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,4
Glucophage 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990789276	4,03	4,23	5,43	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,44
Glucophage 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990789290	5,8	6,09	8,12	7,13	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,19
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	13,26	13,92	15,72	6,29	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	12,6 3
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	5909990213436	25,59	26,87	30,07	12,58	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	20,6 9
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	9,15	9,61	10,81	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	9,82

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza problemu decyzyjnego

Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909990624768	17,05	17,9	20,2	8,39	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	15,0 1
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	34,11	35,82	39,72	16,78	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	26,1 4
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598	5,4	5,67	7,97	7,97	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909991033019	3,02	3,17	4,38	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,39
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909991032913	4	4,2	6,23	6,23	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,72	6,01	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,44	12,01	15,91	15,91	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,43	3,6	4,8	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,81
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253	5,72	6,01	8,3	8,3	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,29	5,55	7,58	7,13	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,65
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260	9,72	10,21	13,75	13,75	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,88	8,27	9,47	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	8,48
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909990933167	15,66	16,44	18,74	8,39	Cukrzyca		ryczałt	13,5 5
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 tabl.	5909990933174	23,49	24,66	27,86	12,58	Cukrzyca		ryczałt	18,4 8
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705474	2,27	2,38	3,58	3,58	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705726	3,35	3,52	5,55	5,55	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2

Metformax® 500 (metformina, tabletki) stosowany w nieprawidłowej tolerancji glukozy (stanie przedcukrzycowym), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi - analiza problemu decyzyjnego

Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705894	4,27	4,48	6,78	6,78	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018	2,81	2,95	4,15	4,15	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	4,75	4,99	7,02	7,02	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	2,81	2,95	4,15	4,15	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	5,71	6	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	11,43	12	15,9	15,9	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	17,14	18	23,1	23,1	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	4,8
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	22,85	23,99	30,09	30,09	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	6,4
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	8,58	9,01	12,21	12,21	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990457212	3,24	3,4	4,6	4,19	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,61
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl.	5909990457229	5,71	6	8,3	8,3	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990457236	11,44	12,01	15,91	15,91	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	4013054024348	14,58	15,31	19,87	19,87	Cukrzyca		ryczałt	4,08
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990457311	4,86	5,1	7,13	7,13	Cukrzyca	Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinoooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników	ryczałt	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990457328	9,72	10,21	13,75	13,75	Cukrzyca		ryczałt	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335	19,44	20,41	25,97	25,97	Cukrzyca		ryczałt	5,44