

**Saksagliptyna (Onglyza®)
w dwulekowej i trójlekowej
terapii doustnej stosowanej
w cukrzycy typu 2**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
kwiecień 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2014.

Spis treści

Spis treści	5
1 Skróty i akronimy	8
2 Cel analizy	11
3 Populacja (P)	12
3.1 Definicja populacji docelowej	12
3.2 Definicja jednostki chorobowej.....	12
3.3 Klasyfikacja.....	13
3.4 Patogeneza i czynniki ryzyka	14
3.5 Objawy.....	15
3.6 Epidemiologia.....	16
3.7 Liczebność populacji docelowej.....	20
3.8 Historia naturalna.....	22
3.9 Rokowanie	24
3.10 Rozpoznanie i diagnostyka	25
3.11 Leczenie.....	26
3.12 Rekomendacja kliniczne	27
3.12.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2014 r.).....	27
3.12.2 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (2012 r.)	30
3.12.3 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (2012 r.)	33
3.12.4 Wytyczne <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (2009/2013 r.)	36
3.12.5 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2013 r.).....	38
3.12.6 Podsumowanie.....	42
 	43
4 Oceniana interwencja (I) – saksagliptyna.....	49
4.1 Dane produktu	49
4.2 Mechanizm działania.....	49
4.3 Zarejestrowane wskazania.....	50

4.4 Dawkowanie i sposób podania.....	51
4.5 Przedawkowanie.....	52
4.6 Przeciwwskazania	52
4.7 Działania niepożądane.....	52
5 Interwencje alternatywne – komparatory (C)	56
5.1 Aktualny status finansowania.....	56
5.2 Stanowiska AOTM w cukrzycy.....	57
5.3 Wybór komparatorów	64
■ [Redacted]	69
■ [Redacted]	69
■ [Redacted]	70
■ [Redacted]	70
■ [Redacted]	72
■ [Redacted]	72
■ [Redacted]	72
■ [Redacted]	74
■ [Redacted]	77
■ [Redacted]	77
■ [Redacted]	78
■ [Redacted]	78
■ [Redacted]	78
■ [Redacted]	79
■ [Redacted]	79
■ [Redacted]	80
■ [Redacted]	80
■ [Redacted]	80
■ [Redacted]	80
■ [Redacted]	81
■ [Redacted]	82
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	84
■ [Redacted]	85

■	■	86
■	■	87
■	■	87
■	■	87
6	Efekty zdrowotne (O)	93
7	Uzasadnienie grupy limitowej	95
8	Problem decyzyjny wg PICO	99
9	Spis tabel	101
10	Spis rycin	103
11	Piśmiennictwo	104

1 Skróty i akronimy

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>the American Diabetes Association</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i>)
█	█
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>the European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FPG	zmiana poziomu glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
█	█
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
█	█
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
█	█
█	█
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PPAR- γ	aktywowany przez proliferatory peroksisomów receptor gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>)

Słowa kluczowe

saksagliptyna, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

2 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych saksagliptyny (Onglyza®, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG) w dwu- i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania saksagliptyny w cukrzycy typu 2:

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

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego na świecie i w Polsce (zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej z 2012 r., Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą z 2012 r., zalecenia *National Institute for Health and Care Excellence* z 2009/2013 roku, zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 roku) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji światowych i europejskich agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych i wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego.

3 Populacja (P)

3.1 Definicja populacji docelowej

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których saksagliptyna jest stosowana w celu poprawy kontroli glikemii jako składnik:

dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[Redacted text block]

trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[Redacted text block]

3.2 Definicja jednostki chorobowej

Cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*) to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization, WHO*).^{1,2,3}

Cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM*; dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM*) jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania

insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia.⁴

3.3 Klasyfikacja

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja cukrzycy (WHO oraz Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, ang. *American Diabetes Association*, ADA) ma 2 podstawowe założenia:

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.³

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.⁵

Zgodnie z klasyfikacją WHO i ADA wyróżniono następujące typy cukrzycy:

- 1) cukrzyca typu 1 (spowodowana całkowitym zniszczeniem komórek β trzustki, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny):
 - wywołana procesem immunologicznym;
 - idiopatyczna;
- 2) cukrzyca typu 2 (główną przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz postępujące upośledzenie wydzielania insuliny, rozwijające się w warunkach insulinooporności);
- 3) inne typy cukrzycy:
 - defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β ;
 - defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny;
 - choroby trzustki;
 - choroby układu dokrewnego;
 - wywołane lekami;
 - choroby infekcyjne;
 - rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
 - inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- 4) cukrzyca ciążowa.^{3,6,7}

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10 wyróżniono następujące typy cukrzycy:

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

3.4 Patogeneza i czynniki ryzyka

Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczną zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny. W wątrobie insulinooporność przejawia się jako nadprodukcja glukozy w fazie bazalnej pomimo hiperinsulinemii na czczo oraz zaburzenie supresji wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na insulinę po posiłku. W tkance mięśniowej insulinooporność objawia się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany i powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej. Chociaż insulinooporność jest uwarunkowana genetycznie, epidemiczny wzrost przypadków cukrzycy obserwowany w krajach, w których dochodzi do niekorzystnych zmian stylu życia, wiąże się z narastaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej. Zarówno otyłość, jak i zmniejszona aktywność fizyczna są stanami odpowiadającymi za insulinooporność, które – jeśli nałożą się na uwarunkowaną genetycznie oporność na działanie insuliny – powodują znaczne obciążenie komórek beta trzustki, zmuszonych zwiększać produkcję insuliny, tak aby przewyciężyć oporność na działanie tego hormonu. Dopóki komórki beta zwiększają produkcję insuliny na tyle, aby przewyciężyć insulinooporność, tolerancja glukozy jest prawidłowa. Jednak wraz z upływem czasu wydolność komórek beta zmniejsza się i następuje wzrost wartości początkowo glikemii poposiłkowej, a następnie glikemii na czczo, co prowadzi do rozwoju jawnej cukrzycy. Hiperglikemia i złe wyrównanie metaboliczne mogą dalej obniżać wrażliwość na działanie insuliny, ale głównie to niewydolność komórek beta odpowiada za tempo rozwoju choroby.⁸

Wśród głównych czynników wzrostu zachorowalności na cukrzycę typu 2 wymienia się:

- starzenie się społeczeństwa (wiek >45 lat),
- nadwagę (BMI \geq 25 kg/m²),
- otyłość brzuszna (BMI \geq 30 kg/m²),
- brak aktywności fizycznej,
- dietę wysokokaloryczną,
- pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy),
- obciążający wywiad rodzinny,
- palenie papierosów,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- urodzenie dziecka o masie >4 kg,
- cukrzycę ciążarnych w wywiadzie,
- nadciśnienie tętnicze (\geq 140/90 mmHg),
- dyslipidemię (niskie stężenie HDL<40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów >250 mg/dl),
- nieprawidłową glikemię na czczo (100–125 mg/dl, 5,6–6,9 mmol/l),

- upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140–199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8–11,0 mmol/l),
- stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, β -adrenolityki).⁹

3.5 Objawy

Cukrzyca charakteryzuje się wieloma objawami, towarzyszącymi hiperglikemii oraz późnym powikłaniem. Ich nasilenie i dokuczliwość zależą od stopnia zaawansowania procesu chorobowego. Klasyczne objawy kliniczne to:

- wzmożone pragnienie (polidypsja),
- wielomocz (poliuria),
- oddawanie moczu w nocy,
- utrata masy ciała (chudnięcie),
- zmęczenie/osłabienie i senność,
- zwiększona potliwość,
- zwiększony apetyt,
- zaburzenia widzenia i koncentracji,
- upośledzenie gojenia się ran,
- świąd skóry,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne,
- kurcze mięśni.⁹

W poniższej tabeli przedstawiono cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.

Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.¹⁰

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
wiek pacjenta w chwili wykrycia	<20 lat	>40 lat
dynamika powstawania objawów	szybka	powolna
grupy etniczne	częściej u rasy kaukaskiej	u większości ras
płeć	porównywalnie	częściej u kobiet
wielomocz	bardzo często	rzadko lub wcale
nadmierne pragnienia	bardzo często	rzadko, w małym nasileniu lub wcale
nadmierne łaknienie	często	dość często

Objaw lub cecha	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
ciężar ciała	niedobór	otyłość
ketonuria, kwasica ketonowa	często	rzadko
hepatomegalia (stłuszczenie)	dość często	często
bakteryjne zmiany skórne	rzadko	dość często
grzybica skóry i/lub błon śluzowych	rzadko	dość często
stężenie insuliny w surowicy krwi	niskie, do wartości zerowych	prawidłowe, wysokie, niskie
rozpoznanie	hiperglikemia na czczo i po posiłku	test tolerancji glukozy
leczenie	insulinoterapia	doustne leki hipoglikemizujące
leczenie wyłącznie dieta	nieskuteczne	często skuteczne
remisja	przejściowa	długotrwała

Znaczna hiperglikemia prowadzi do stanów przedśpiączkowych i kwasicy metabolicznej. Czasami do kwasicy mleczanowej może także dochodzić u chorych leczonych metforminą po spożyciu alkoholu lub przy jej zastosowaniu mimo istniejących przeciwwskazań, tj. niewydolności nerek, czy uszkodzenia wątroby.⁹

Cukrzyca typu 2 w początkowym okresie ma przebieg pozornie bezobjawowy (ponad 50% przypadków) lub łagodny. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach stopniowo narastającej hiperglikemii. Objawami klinicznymi późnych powikłań cukrzycy są zaburzenia widzenia w przebiegu zaawansowanej retinopatii, niema choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, zawał, miażdżycy, udar, niewydolność nerek, polineuropatia i wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a w końcu zespół stopy cukrzycowej. Ten ostatni występuje dość często, bo u 6-10% chorych na cukrzycę i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce.⁹

3.6 Epidemiologia

Według Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) chorobowość cukrzycy na świecie ocenia się na poziomie 8,3% populacji.¹¹

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost

zachorowań na cukrzycę typu 2. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) wynika, że obecnie na świecie na cukrzycę choruje ponad 194 mln ludzi, a według szacunków WHO w 2025 roku liczba chorych może przekroczyć 300 mln.⁹

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.¹²

Występowanie cukrzycy typu 2 w wybranych krajach świata przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Występowanie cukrzycy typu 2 w różnych krajach świata (szacunkowe liczby bezwzględne, mln).¹³

Kraj	Liczba chorych, mln
Indie	20,8
Chiny	17,1
Stany Zjednoczone	14,3
Rosja	9,2
Japonia	6,5
Brazylia	5,3
Indonezja	4,9
Pakistan	4,7
Meksyk	4,2
Ukraina	3,7
Polska	2,0

W Polsce cukrzyca typu 2 dotyczy 12-15% chorych po 40. roku życia, zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ogólną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na ok. 2 mln.⁹ Według innych danych, obecnie na cukrzycę w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie poddaje się stosownemu leczeniu. Ponad 3 000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.¹⁴

Wskaźnik częstości występowania cukrzycy typu 2 standaryzowany do całej populacji Polski wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową.¹⁵

Badania prowadzone w trzech ośrodkach: krakowskim, lubelskim i łódzkim, oceniające częstość cukrzycy w wieku powyżej 35 roku życia, wykazały kolejno 10,77%; 15,6% i 15,7%. W porównaniu z wynikami badań ośrodka wrocławskiego z 1986 roku (3,71%) nastąpił ponad 3-krotny wzrost częstości cukrzycy typu 2.¹⁵

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) liczbę chorych ≥ 15 r. ż. z cukrzycą w 2009 roku oszacowano na 1 696,8 tys., co stanowi 5,3% populacji osób ≥ 15 r. ż. Leki na cukrzycę zostały przepisane przez lekarzy 1 482,2 tys. chorym ≥ 15 r. ż.¹⁶

W poniższej tabeli przedstawiono szacowaną liczebność populacji Polski w kolejnych latach oraz liczebność populacji ≥ 15 r. ż. na podstawie prognoz Głównego Urzędu Statystycznego,¹⁷ a także oszacowane liczebności chorych z cukrzycą, przy założeniu stałej chorobowości na poziomie 5,3% (oszacowanej dla roku 2009).¹⁶

Tab. 3. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS.^{16,17}

Rok	Liczebność populacji Polski	Liczebność populacji Polski ≥ 18 r. ż.	Liczebność populacji Polski ≥ 18 r. ż. z cukrzycą
2009	38 100 651	30 895 027	1 637 436
2010	38 091 951	30 984 462	1 642 176
2011	38 081 740	31 048 718	1 645 582
2012	38 069 101	31 091 311	1 647 839
2013	38 056 018	31 109 243	1 648 790
2014	38 037 113	31 112 564	1 648 966
2015	38 016 059	31 098 072	1 648 198
2016	37 988 193	31 066 758	1 646 538

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej (badanie Witek 2012). W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Na podstawie rejestru wykazano, że cukrzyca typu 2 występowała u 80,9% chorych z cukrzycą.¹⁸

W poniższej tabeli przedstawiono liczebności chorych z cukrzycą typu 2 w kolejnych latach w Polsce, po uwzględnieniu częstości występowania cukrzycy typu 2 z badania Witek 2012 oraz oszacowanych wcześniej liczebności chorych z cukrzycą.

Tab. 4. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach.^{16,17,18}

Rok	Liczebność populacji Polski ≥18 r. ż. z cukrzycą typu 2
2009	1 324 686
2010	1 328 521
2011	1 331 276
2012	1 333 102
2013	1 333 871
2014	1 334 013
2015	1 333 392
2016	1 332 049

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana).¹⁹

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność- ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. W poniższej tabeli przedstawiono populację chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie danych NFZ.¹⁹

Tab. 5. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.¹⁹

	2011	2012
Cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580

3.7 Liczebność populacji docelowej

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których saksagliptyna jest stosowana w celu poprawy kontroli glikemii jako składnik:

dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[Redacted text]

trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.8 Historia naturalna

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może się długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek β zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinooporność, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek β jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.³

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy:

- ostre – zagrażające życiu zaburzenia metaboliczne wynikające zwykle z opóźnień, błędów lub szczególnych trudności w leczeniu; duże znaczenie w ich powstaniu mają np. ostre infekcje, urazy, stosowanie leków diabetogennych, są to więc stany i choroby wymagające nowych adaptacji metabolicznych,
- przewlekłe – powstające w wyniku długotrwałego, patogenicznego działania hiperglikemii na układ naczyniowy, nerwowy, a także – w mniejszym stopniu – na inne narządy i układy.²¹

Ostre powikłania cukrzycy

Uogólnione zaburzenia metaboliczne wynikają z dużego bezwzględnego lub względnego niedoboru insuliny. Powodują one ciężkie, obarczone dużą śmiertelnością zespoły kliniczne przebiegające z częściową lub całkowitą utratą przytomności. Do zespołów tych należą:

- cukrzycowa kwasica i śpiączka ketonowa,
- nieketonowy cukrzycowy zespół hipermolalny,
- kwasica i śpiączka mleczanowa.²¹

Współczesne leczenie cukrzycy, edukacja pacjentów, dostępność do insuliny sprawiły, że ostre powikłania cukrzycy występują coraz rzadziej i w zasadzie nie stanowią podstawowego problemu klinicznego. Natomiast leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy jest w dalszym ciągu przedmiotem bardzo intensywnych badań. W następstwie przewlekłych powikłań u chorych z cukrzycą typu 1 następuje skrócenie życia średnio o 16-20 lat, a u chorych z cukrzycą typu 2 o 4-6 lat. Przewlekłe powikłania cukrzycy są następstwem zaburzeń metabolicznych typowych dla cukrzycy, ale także są wyrazem wpływu innych czynników, nie zawsze związanych z cukrzycą.²²

Do **przewlekłych powikłań** cukrzycy należą:

- mikroangiopatia cukrzycowa (retinopatia i nefropatia),
- neuropatia cukrzycowa,
- makroangiopatia cukrzycowa (zmiany dotyczą naczyń wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych).²²

Retinopatia cukrzycowa

Retinopatia występuje w 28-37% chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2. Stwierdzona jest u 90% chorych z cukrzycą typu 1, trwającą ponad 20 lat i u ponad 60% chorych z cukrzycą typu 2 o podobnym czasie trwania choroby. Retinopatia stanowi główną przyczynę utraty wzroku u osób powyżej 65. roku życia.

Nefropatia cukrzycowa

Wśród chorych na cukrzycę typu 2 częstość tego powikłania występuje u ok. 20%. Uważa się, że nefropatia cukrzycowa jest przyczyną ok. 30% wszystkich przypadków schyłkowej niewydolności nerek.

Neuropatia cukrzycowa

W okresie rozpoznania cukrzycy objawy neuropatii występują u 8% chorych, a w ciągu następnych 25 lat stwierdzana jest u ok. 50% pacjentów. Już u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą występują zaburzenia szybkości przewodzenia, zarówno we włóknach nerwowych czuciowych, jak i ruchowych. Cechą charakterystyczną jest odcinkowa deminalizacja włókien nerwowych.

Makroangiopatia cukrzycowa

Makroangiopatia cukrzycowa obejmuje chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyńową mózgu i chorobę naczyńową nóg. W przeciwieństwie do mikroangiopatii cukrzycowej, której można potencjalnie zapobiegać, makroangiopatia wywiera niekorzystny wpływ na stan zdrowia i czas przeżycia chorych na cukrzycę głównie typu 2. W przeciwieństwie do mikroangiopatii, gdzie niekorzystny wpływ hiperglikemii został jednoznacznie udowodniony, na rozwój makroangiopatii ma niewątpliwie wpływ hiperglikemia oraz inne czynniki, nie zawsze związane z cukrzycą. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 ok. 1/3, a u chorych na cukrzycę typu 2 ok. 3/4 zgonów spowodowane jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Miażdżyca tętnic u pacjentów chorych na cukrzycę wykazuje tendencję do częstszego i bardziej rozlanego występowania w obrębie tętnic obwodowych, szczególnie tętnic wieńcowych i w tętnicach kończyn dolnych. Ryzyko wystąpienia pierwszego zawału u chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 20% i jest takie samo, jak ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych bez cukrzycy; ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych na cukrzycę wzrasta do 45%.^{22,23}

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA_{1c}, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.²⁴

3.9 Rokowanie

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu.¹⁴ Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.²⁵

Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniano dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie

hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.³

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.²⁶

Wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy to stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej. W Polsce wskaźnik ten kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy.¹⁵

3.10 Rozpoznanie i diagnostyka

Podstawowym objawem cukrzycy jest podwyższenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia) wynikająca z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

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:

- z nadwagą lub otyłością [BMI \geq 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 hiperlipidemią [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.

Podjezwając u chorego cukrzycę, należy wykonać następujące badania w osoczu krwi żyłnej:

- oznaczenie stężenia glukozy przygodnej w przypadku występowania objawów hiperglikemii – jeśli wynosi ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), wynik ten jest podstawą do rozpoznania cukrzycy; jeśli < 200 mg/dl, należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu/surowicy krwi żyłnej;
- przy braku występowania objawów lub przy współistnieniu objawów i glikemii przygodnej < 200 mg/dl należy 2-krotnie w kolejnych dniach oznaczyć glikemię na czczo; jeśli wyniesie ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) – rozpoznaje się cukrzycę;
- doustny test tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT) – jeśli jednokrotny pomiar glikemii na czczo wyniesie 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l), a także gdy istnieje uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy; cukrzycę rozpoznaje się w przypadku glikemii w 120. minucie testu wg WHO ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

Obecnie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 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 HbA_{1c} w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji.²⁷

3.11 Leczenie

W leczeniu cukrzycy typu 2 należy uwzględnić: edukację, dietę, wysiłek fizyczny i farmakoterapię. Postępowanie terapeutyczne powinno być zawsze dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego i uwzględniać: wiek, choroby współistniejące, styl życia, status materialny chorego, a także umiejętność samokontroli oraz motywację do walki z chorobą.²⁸

Doustne leki przeciwcukrzycowe, odgrywające – obok metod nefarmakologicznych – podstawową rolę w leczeniu cukrzycy typu 2, dzieli się na 2 grupy o odmiennym wpływie na gospodarkę węglowodanową:

- leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonilomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu (metformina);
 - leki hamujące α -glukozydazę (inhibitory α -glukozydazy);
 - agoniści receptora GLP-1;
 - inhibitory DPP-4, zwane gliptynami (m.in. **saksagliptyna**).³

Doustne leki przeciwcukrzycowe stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne z różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną.

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o

intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków. Podejmując decyzję o zmianie leczenia, należy uwzględniać cechy danego pacjenta oraz jego preferencje, i wybierając kolejny lek doustny, brać pod uwagę nie tylko jego skuteczność (wpływ na HbA_{1c}), ale też ryzyko hipoglikemii u danego chorego, wpływ na masę ciała, możliwe działania uboczne oraz koszt. Pomocne może być określenie aktualnie dominującego mechanizmu patogenetycznego – insulinooporności albo upośledzenia wydzielania insuliny. Na przewagę insulinooporności wskazują: otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²), otyłość brzuszna, zwiększone stężenie insuliny na czczo lub zwiększony wskaźnik insulinooporności [HOMA IR] >5 pkt.³

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2014) saksagliptyna umiejscowiona jest w pierwszym z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2 (w przypadku nietolerancji metforminy; preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń) lub w drugim etapie leczenia w ramach terapii doustnej skojarzonej (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią.²⁷

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące leczenia cukrzycy typu 2, a także zalecenia i wytyczne innych towarzystw diabetologicznych.

Należy podkreślić, że wprowadzenie finansowania saksagliptyny będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z cukrzycą typu 2, którzy obecnie nie mają dostępu do nowoczesnej, skutecznej i bezpiecznej doustnej opcji terapeutycznej, która jest istotnym elementem rekomendowanej m.in. przez PTD ścieżki leczenia cukrzycy. Refundacja saksagliptyny umożliwi również wdrożenie zasadniczej cechy nowoczesnego leczenia - indywidualizację oraz intensyfikację leczenia, w zależności od cech pacjenta i stawianych celów terapeutycznych.

3.12 Rekomendacja kliniczne

3.12.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2014 r.)

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2014 r. obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).

Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść do kolejnego etapu.

Etap I – monoterapia:

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta – z pochodną sulfonilomocznika;
- w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych **inhibitorów DPP-4** (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu, w tym saksagliptyny, w monoterapii), lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;

Etap II – terapia doustna skojarzona:

- opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (**inhibitora DPP-4** lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR- γ ;
- opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), **inhibitory DPP-4**, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- γ .

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

Etap III:

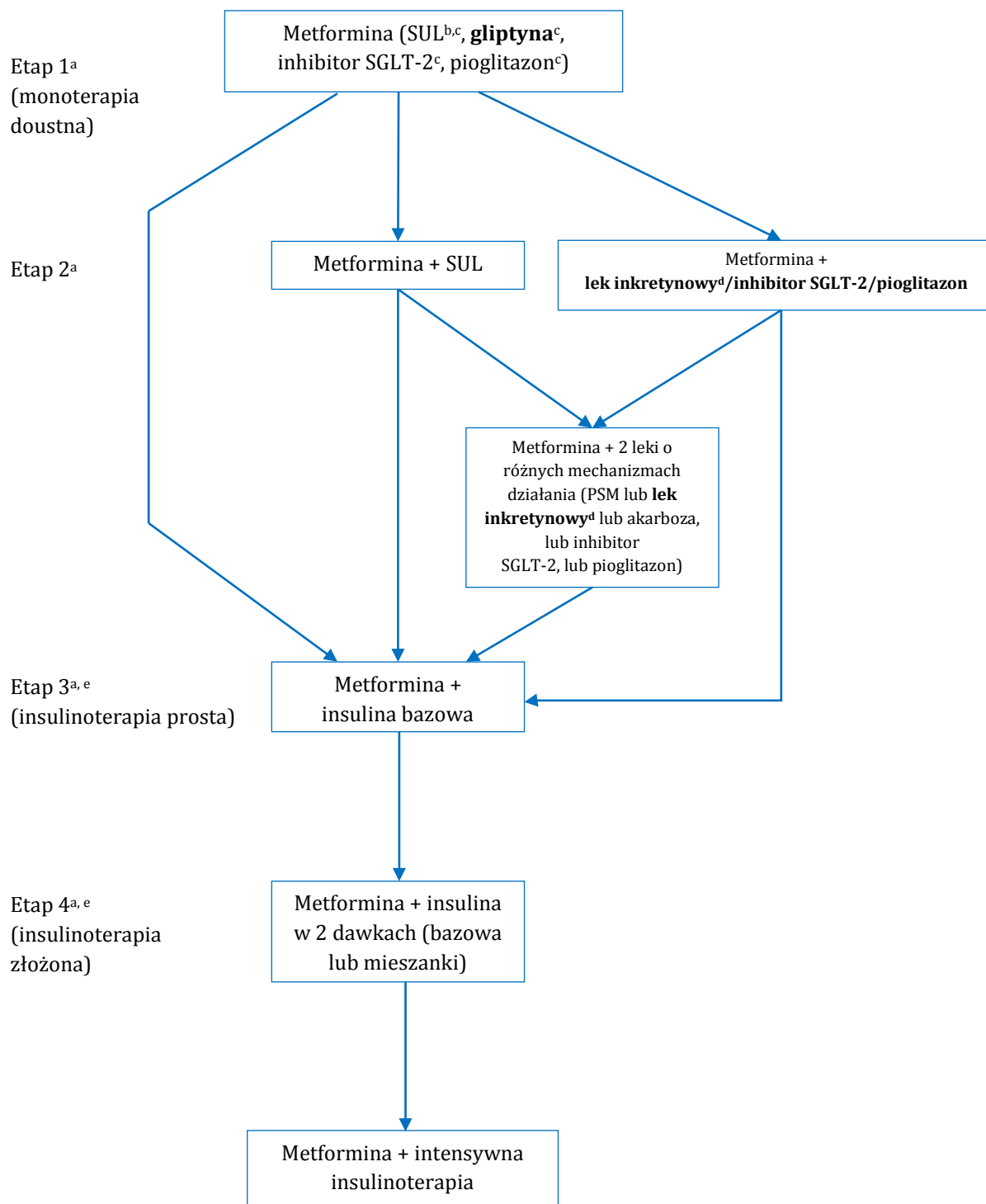
- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej – insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Etap IV:

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.²⁷

Na poniższym schemacie przedstawiono praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 według zaleceń PTD z 2014 roku.

Ryc. 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.²⁷



a) na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia; b) rzadko, ewentualnie u osób szczupłych; c) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy; d) agonista GLP-1 lub **gliptyna**; e) istnieje możliwość skojarzenia z insuliną także innych – oprócz metforminy – leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją; SUL — pochodna sulfonilomocznika.

3.12.2 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (2012 r.)

Według wytycznych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) z 2012 r. należy rozpocząć przyjmowanie doustnych leków obniżających stężenie glukozy w przypadku, gdy modyfikacja stylu życia bez dodatkowego leczenia nie skutkowała utrzymaniem kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie.

I linia leczenia:

Lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina, chyba że chory ma niewydolność nerek lub inne przeciwwskazania. Do opcji alternatywnych należy sulfonilomocznik (lub glinid), stosowany w celu uzyskania szybkiej odpowiedzi w przypadku wysokich stężeń glukozy, lub inhibitory α -glukozydazy u niektórych chorych; substancje te mogą być stosowane na początku leczenia u chorych, u których nie można zastosować metforminy. W niektórych przypadkach leczenie można rozpocząć od terapii dwulekowej, jeżeli uważa się za mało prawdopodobne, aby monoterapia wystarczyła do osiągnięcia celów terapeutycznych w odniesieniu do obniżenia stężenia glukozy.

II linia leczenia:

W przypadku braku osiągnięcia kontroli glukozy (celów terapeutycznych) dołączyć sulfonilomocznik; do alternatywnych opcji zaliczane są: dołączenie metforminy, jeżeli nie była zastosowana w I rzucie, inhibitora α -glukozydazy, **inhibitora dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4)** lub tiazolidynodionów (TZD). Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika.

III linia leczenia:

W przypadku braku osiągnięcia kontroli glukozy, rozpocząć podawanie insuliny lub dołączyć trzeci lek doustny. W przypadku rozpoczęcia insulinoterapii zastosować insulinę bazalną lub insulinę premix. W przypadku dodania 3-go leku doustnego należy rozważyć: inhibitor α -glukozydazy, **inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4** lub tiazolidynodiony. Alternatywną opcję stanowi dołączenie agonisty receptora dla GLP-1 (ang. *a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA*).

IV linia leczenia:

Rozpocząć insulinoterapię, jeżeli doustne leki obniżające stężenie glukozy we krwi (i/lub GLP-1 RA) i modyfikacja stylu życia nie są w stanie utrzymać docelowej wartości stężenia glukozy.

Insulinoterapia:

Nie należy nadmiernie opóźniać rozpoczęcia leczenia insuliną. Po rozpoczęciu insulinoterapii utrzymać modyfikację stylu życia, wspierać pracę i czynności wykonywane codzienne u chorych.

Początkowe dawki insulin są niskie, dawki docelowe w okresie późniejszym wynoszą 30-100 j/d. Kontynuować leczenie metforminą. Można również kontynuować leczenie innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Rozpocząć insulinoterapię przy zastosowaniu:

- insuliny bazalnej 1xd, takiej jak: insulina NPH (ang. *neutral protamine Hagedorn*), insulina glargine lub insulina detemir;
- insulina premix 1 lub 2 razy dziennie (insulina dwufazowa).

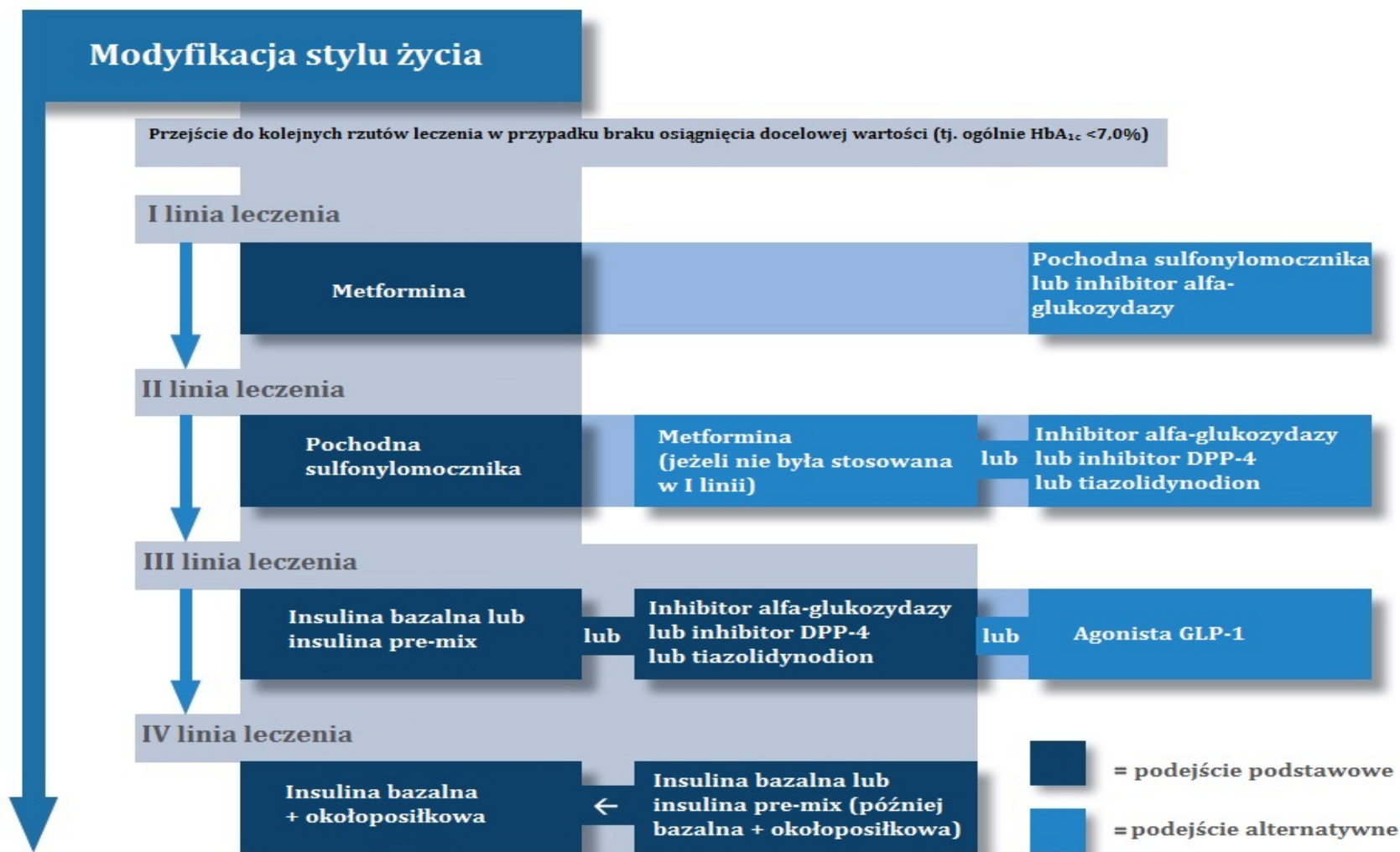
Celem leczenia jest uzyskanie stężenia glukozy przed posiłkiem <6.5 mmol/l (<115 mg/dl).

Opieka ograniczona (opieka minimalna, którą każdy chory na cukrzycę powinien otrzymać) związana jest z mniej kosztowymi terapiami.

Opieka kompleksowa (zawiera najbardziej aktualne i kompletne leczenie) w przypadku terapii II rzutu jako dodatkową opcję podaje pompy insulinowe.²⁹

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 według zaleceń IDF z 2012 roku.

Ryc. 2. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (zgodnie z zaleceniami IDF 2012 r.).³⁰



3.12.3 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (2012 r.)

Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *the American Diabetes Association*, ADA) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. *the European Association for the Study of Diabetes*, EASD) z 2012 r. od początku leczenia element terapii chorych z cukrzycą typu 2 stanowi modyfikacja stylu życia (zdrowe odżywianie, kontrola wagi i wzrost aktywności fizycznej).

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 według zaleceń ADA i EASD z 2012 roku.

Etap I (monoterapia, etap początkowy):

leczenie metforminą od momentu diagnozy (lub wkrótce po diagnozie), chyba że istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do etapu II.

Etap II (terapia dwulekowa, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA_{1c}, np. ≥9%):

należy rozważyć 1 z 5 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: sulfonilomocznik, TZD, **inhibitor DPP-4**, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego).

Etap III (terapia trójlekowa):

Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do etapu III, tj. terapii trójlekowej (kolejność na rycinie nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego).

Etap IV:

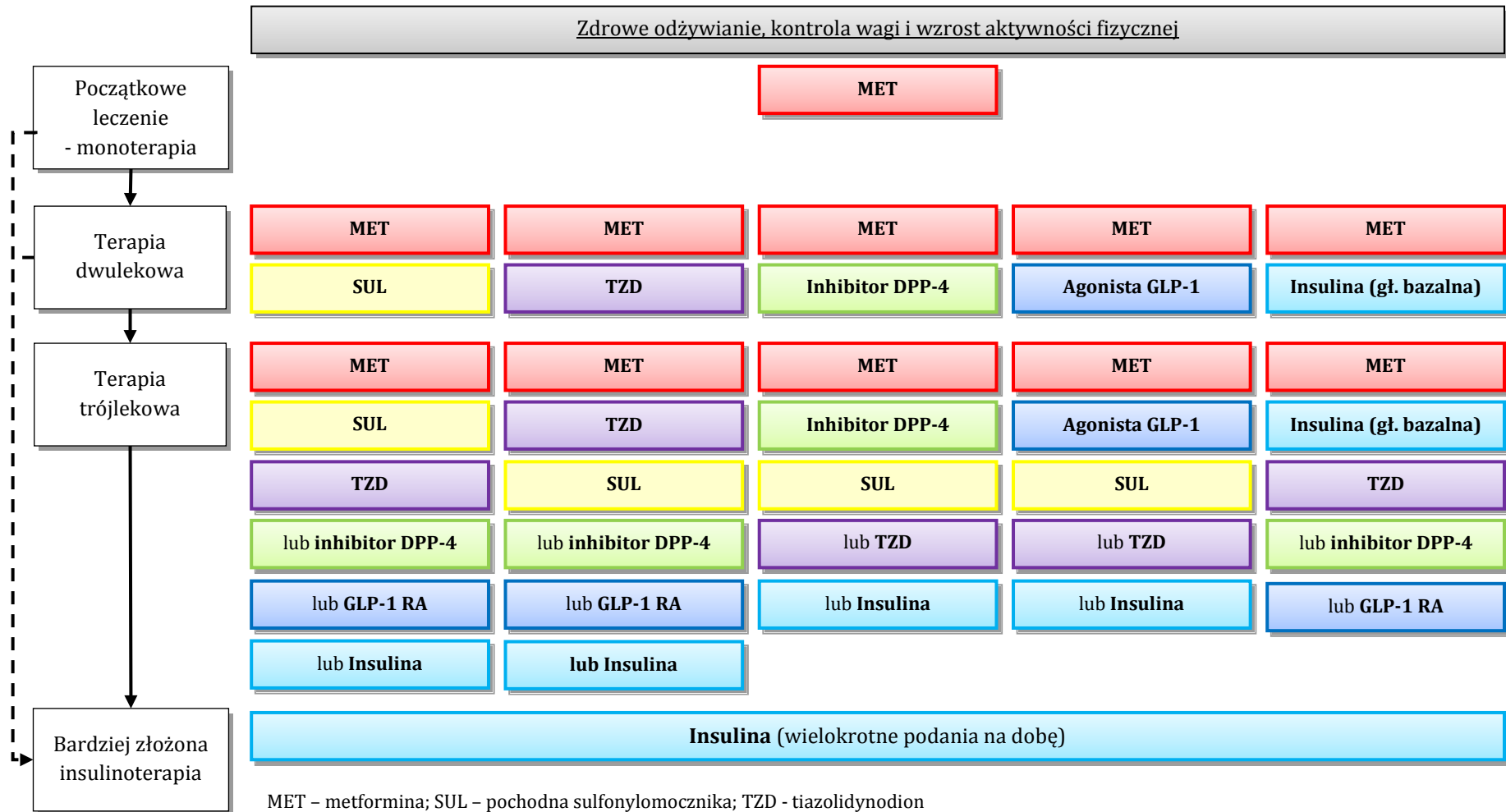
Jeżeli po 3-6 miesiącach leczenia złożonego zawierającego insulinę bazalną (np. insulina NPH, glargine, detemir, w skojarzeniu z lekami nie insulinowymi) nie osiągnięto docelowego poziomu HbA_{1c}, należy przejść do bardziej złożonego leczenia przy zastosowaniu insuliny, zazwyczaj w skojarzeniu z 1 lub 2 lekami nieinsulinowymi.

Wymienione w wytycznych leki są powszechnie używane w USA i/lub Europie. Szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny (meglitinidy, inaczej glinidy) stanowi alternatywną opcję terapeutyczną do pochodnych sulfonilomocznika (tj. u chorych spożywających posiłki nieregularnie lub z późną poposiłkową hipoglikemią w trakcie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika). Inne niewymienione opcje terapeutyczne (inhibitory α-glukozydazy, kolesewelam, agoniści dopaminy, pramlintyd) mogą być stosowane u wybranych chorych, ale charakteryzują się niską skutecznością i/lub ograniczającymi stosowanie działaniami niepożądanymi.

U chorych nietolerujących MET lub z przeciwwskazaniami do stosowania MET należy wybrać lek stosowany od I rzutu spośród innych klas i postępować następnie analogicznie jak w przypadku MET. W takiej sytuacji, dla której ogólnie brakuje opublikowanych dowodów naukowych, uzasadnione jest rozważenie terapii trójlekowej bez zastosowania MET. Przyjmuje się, iż insulina jest bardziej skuteczna niż pozostałe leki w leczeniu III rzutu, szczególnie przy bardzo wysokim poziomie HbA_{1c} (np. ≥9%). Schemat terapeutyczny powinien zatem zawierać insulinę bazalną przed przejściem do bardziej złożonej insulinoterapii, takich jak: skojarzenie insuliny bazalnej z 1 podaniem lub ≥2 podaniami insuliny szybko działającej (w okresie okołoposiłkowym), lub podawanie insuliny premix dwa razy dziennie.

Z początkowych etapów leczenia istnieje prawdopodobieństwo szybkiej progresji i przejście od razu do leczenia przy zastosowaniu złożonej insulinoterapii u chorych z ciężką hiperglikemią (np. HbA_{1c} np. ≥10-12%).³¹

Ryc. 3. Zalecenia dotyczące terapii przeciwcukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2.³¹



3.12.4 Wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* (2009/2013 r.)

Według wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 z 2008 r.³² (częściowo uaktualnionych w zaleceniach klinicznych z roku 2009³³) lekiem pierwszego rzutu, stosowanym w **monoterapii** w pierwszym etapie leczenia cukrzycy jest metformina. W przypadku niepowodzenia monoterapii, wytyczne NICE zalecają rozpoczęcie **terapii dwulekowej**, a w przypadku utrzymującego się braku kontroli stężenia glukozy we krwi – **terapię trójlekową lub insulinoterapię**. Opis w odniesieniu do terapii dwulekowych i trójlekowych podano poniżej.

W ramach **terapii dwulekowej** wymieniane są następujące leki jako dołączane do monoterapii:

- terapia z wyboru:
 - pochodne sulfonilomocznika;
- opcje alternatywne dla pochodnych sulfonilomocznika w przypadku istotnego ryzyka hipoglikemii lub gdy SM nie jest tolerowany, lub występują przeciwwskazania do jego stosowania (lub dla metforminy w przypadku nietolerowania MET lub przeciwwskazań do jej stosowania):
 - **inhibitory DPP-4** (sitagliptyna, wildagliptyna),
 - tiazolidynodiony (pioglitazon);
- opcje alternatywne (stosowane w skojarzeniu z MET lub SM) stosowane w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania MET i SM oraz TZD i inhibitorów DPP-4:
 - liraglutyd,
 - eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu,
- u chorych z nieregularnym stylem życia:
 - szybko działający lek pobudzający wydzielanie insuliny.

W ramach **terapii trójlekowej** wymieniane są następujące leki:

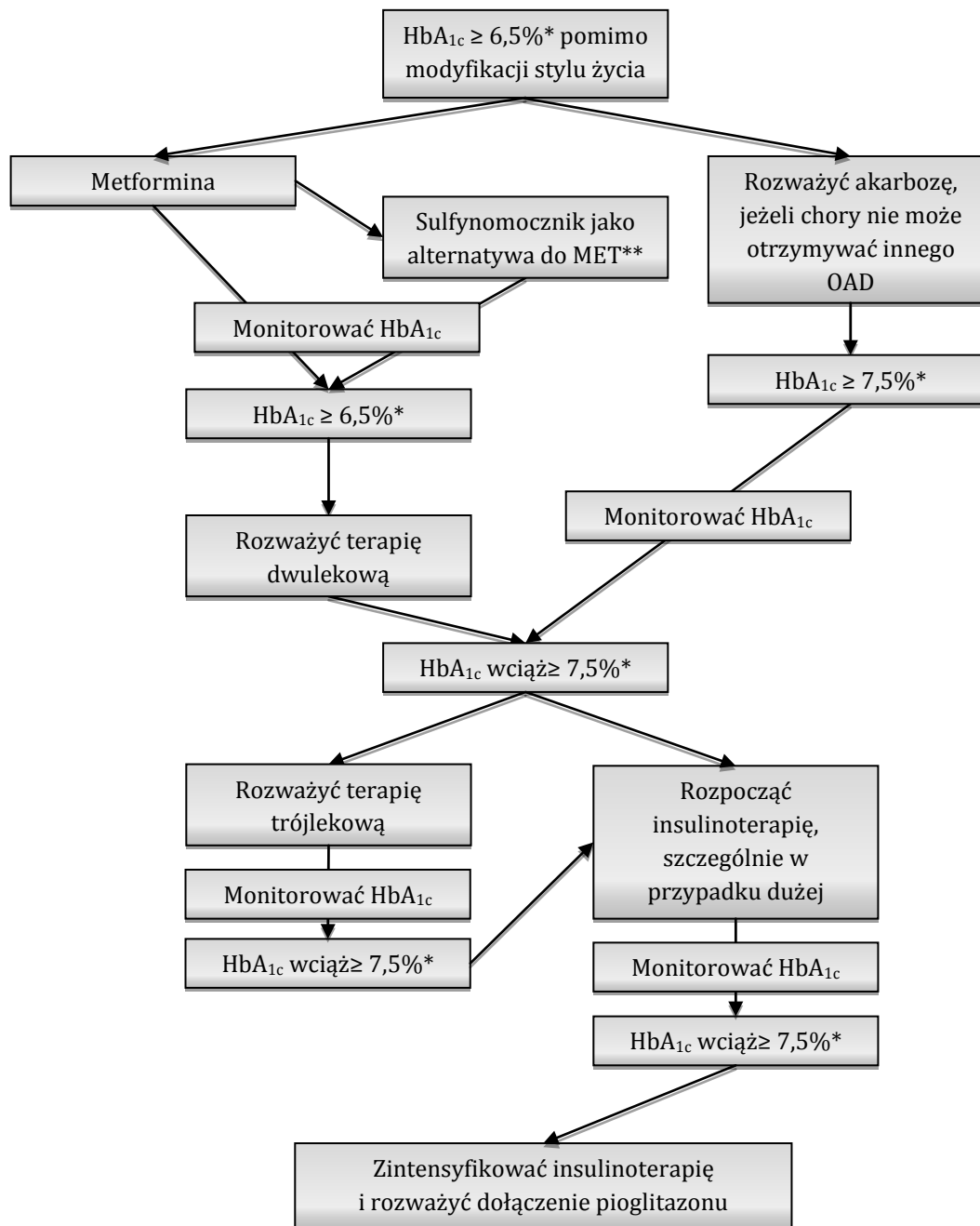
- sitagliptyna lub pioglitazon jako opcje alternatywne dla insulinoterapii, jeżeli nie jest akceptowana przez chorego;
- eksenatyd (podawany 2 razy dziennie) – rozważyć dołączenie leku do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² pochodzenia europejskiego* i problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI <35 kg/m², u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością;^{35,34}

* z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych.

- eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu – w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazylidynodionem – u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych) i specyficznymi psychologicznymi lub medycznymi problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI <35 kg/m², u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością;^{35,34}
- liraglutyd - w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazylidynodionem.

Na poniższej rycinie przedstawiono algorytm postępowania zaproponowany przez NICE z maja 2011 r., uaktualniony w kwietniu 2013 r.³⁵

Ryc. 4. Leczenie obniżające stężenie glukozy we krwi w cukrzycy typu 2.³⁵



OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*)

* lub ustalonej wartości;

** w przypadku: chorych bez nadwagi lub gdy MET nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, lub wymagana jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na objawy hiperglikemii.

3.12.5 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2013 r.)

Według zaleceń Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *Canadian Diabetes Association, CDA*) z 2013 r. dotyczących postępowania w cukrzycy typu 2:

- U osób z cukrzycą typu 2, jeśli cele terapeutyczne w odniesieniu do obniżenia stężenia glukozy nie zostaną osiągnięte poprzez modyfikację stylu życia w ciągu 2 do 3 miesięcy, należy wprowadzić **leczenie przeciwcukrzycowe** [siła zalecenia A[†], poziom dowodów 1A[‡]]. Metformina może być stosowana od momentu diagnozy w połączeniu z modyfikacją stylu życia (siła zalecenia D - konsensus).
 - W przypadku $HbA_{1c} \geq 8,5\%$ leczenie przeciwcukrzycowe należy rozpocząć jednocześnie z modyfikacją stylu życia; należy rozważyć rozpoczęcie terapii 2-lekowej, z których jednym z leków może być insulina (siła zalecenia D - konsensus).
 - U osób z objawami hiperglikemii i dekompensacji metabolicznej zaleca się rozpoczęcie insulinoaterapii z ewentualnym dołączeniem metforminy [klasa D, porozumienie].
- Metformina powinna być lekiem z wyboru [siła zalecenia A, poziom dowodów 1A dla pacjentów z nadwagą; siła zalecenia D - konsensus dla pacjentów bez nadwagi].
- W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego, **w następnym etapie** leczenia zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) [siła zalecenia D - konsensus], a ewentualne korekty i/lub dołączanie leków powinny być wykonane w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA_{1c} w ciągu 3 do 6 miesięcy [siła zalecenia D - konsensus].
- Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany, z uwzględnieniem charakterystyki pacjentów i charakterystyki leczenia [siła zalecenia D - konsensus].
- W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. **inhibitory DPP-4** (sitagliptyna, **saksagliptyna**, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).
- W przypadku dołączenia insuliny bazalnej do leków przeciwcukrzycowych, długo działające analogi insuliny (detemir lub glargine) mogą być stosowane zamiast insuliny NPH (insulina izofanowa, ang. *neutral protamine hagedorn*) w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [siła zalecenia A, poziom dowodów 1A].
- W przypadku dołączenia insuliny w formie bolusu do leków przeciwcukrzycowych, szybko działające analogi mogą być stosowane zamiast zwykłej insuliny w celu poprawy kontroli glikemii [siła zalecenia B,[§] poziom

[†] Najlepszy z dowodów był na poziomie 1.

[‡] W oparciu o przegląd systematyczny lub metaanalizy wysokiej jakości badań RCT.

[§] Najlepszy z dowodów był na poziomie 2.

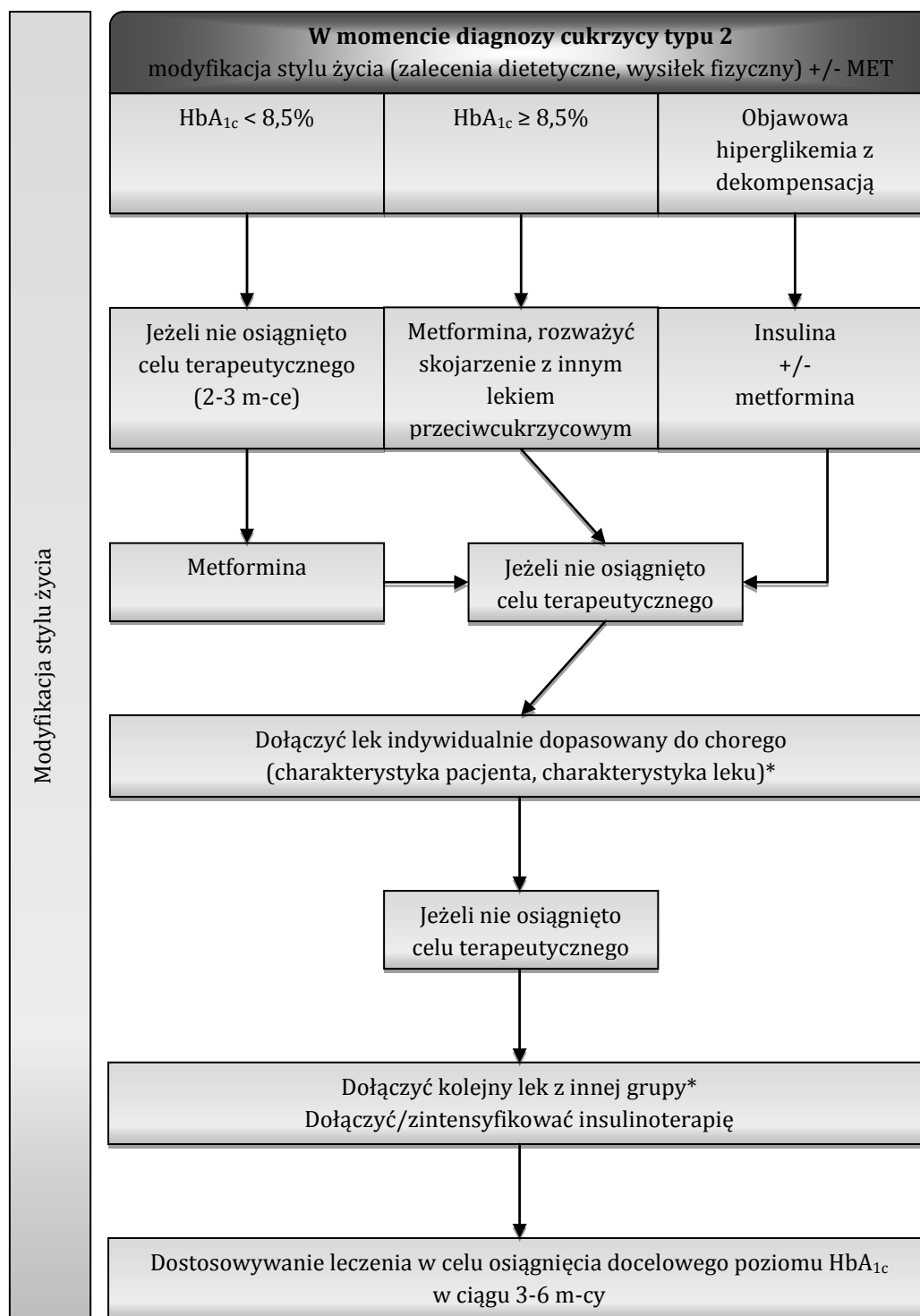
dowodów 2**] oraz w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [siła zalecenia D - konsensus)].

- Wszystkie osoby z cukrzycą typu 2 aktualnie stosujące lub rozpoczynające leczenie insuliną lub lekami stymulującymi wydzielanie insuliny należy poinformować o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu polekowych hipoglikemii [siła zalecenia D - konsensus].³⁶

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 według zaleceń CDA z 2013 roku.

** RCT (randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. *randomized controlled trial*) lub przegląd systematyczny niespełniający kryteriów poziomu 1.

Ryc. 5. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2.



* grupy leków: inhibitory α-glukozydazy, agoniści receptora GLP-1, inhibitory DPP-4, tiazolidynodion, insulinoterapia.

3.12.6 Podsumowanie

Polskie wytyczne (PTD 2014 r.):

Terapia doustna skojarzona (tj. etap II):

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

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu I do etapu III.

Wytyczne międzynarodowe (IDF 2012 r.):

Lekiem z wyboru wprowadzanym do terapii w pierwszej kolejności jest metformina (do opcji alternatywnych należy sulfonilomocznik lub glinid, lub inhibitory α -glukozydazy u niektórych chorych).

W przypadku braku osiągnięcia kontroli glukozy (**terapia II rzutu**) dołączyć sulfonilomocznik; do alternatywnych opcji zaliczane są: dołączenie metforminy, jeżeli nie była zastosowana w I rzucie, inhibitora α -glukozydazy, **inhibitora dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4)** lub tiazolidynodionów (TZD).

W przypadku dodania **3-go leku doustnego** należy rozważyć: inhibitor α -glukozydazy, **inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4** lub tiazolidynodiony. Alternatywną opcję stanowi dołączenie agonisty receptora dla GLP-1.

Wytyczne międzynarodowe (ADA/EASD 2012 r.):

Terapia dwulekowa (tj. etap II, może być pierwszym etapem leczenia u chorych z wysokim poziomem HbA1c, np. $\geq 9\%$): należy rozważyć 1 z 5 opcji terapeutycznych dołączanych do leczenia metforminą: sulfonilomocznik, TZD, **inhibitor DPP-4**, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną (kolejność nie określa preferencji terapeutycznych, wybór powinien być dostosowany do chorego). Jeżeli nie osiągnięto docelowego poziomu HbA1c, należy przejść **terapii trójlekowej** (etap 3, leki jak wyżej, m.in. **inhibitor DPP-4**; wybór leków powinien być dostosowany do chorego).

Wytyczne brytyjskie (NICE 2013 r.):

W przypadku niepowodzenia monoterapii, wytyczne NICE zalecają rozpoczęcie **terapii dwulekowej** - jako dołączane do monoterapii wymieniane są: pochodne sulfonilomocznika, **inhibitory DPP-4** (sitagliptyna, wildagliptyna), tiazolidynodiony (pioglitazon), liraglutyd, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, szybko działający lek

pobudzający wydzielanie insuliny. W przypadku utrzymującego się braku kontroli stężenia glukozy we krwi NICE zaleca **terapię trójlekową** (wymieniane są następujące leki: **sitagliptyna** lub pioglitazon, eksenatyd 2xd, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, liraglutyd) oraz insulinoterapię.

Wytyczne kanadyjskie (CDA 2013 r.):

W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest **wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu** przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c; jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy **dołączyć kolejny lek** z innej grupy lub insulinoterapię.

Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, **saksagliptyna**, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Oceniana interwencja (I) – saksagliptyna

4.1 Dane produktu

Analizowaną interwencją jest saksagliptyna (Onglyza®, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG) stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

Dane dotyczące saksagliptyny opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).⁵⁷

Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących saksagliptyny.

Nazwa międzynarodowa	saksagliptyna (saxagliptin)
Nazwa handlowa	Onglyza®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) (A10BH03)
Postać	Tabletki powlekane 2,5 mg oraz 5 mg
Opakowanie handlowe	Wielkość opak.: 14, 28, 56 i 98 tabletek oraz 30 lub 90 tabletek
Data dopuszczenia do obrotu	01 października 2009 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/09/545/001-015
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG Bristol-Myers Squibb House Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Middlesex UB8 1DH Wielka Brytania

4.2 Mechanizm działania

Saksagliptyna jest bardzo silnym (K_i : 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP-4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP-4 przez 24 godziny. Po doustnym podaniu glukozy, zahamowanie DPP-4 powodowało 2-krotne do 3-krotne zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym

glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie zależnej od stężenia glukozy odpowiedzi komórek beta, co powodowało zwiększenie stężenia insuliny i stężenia peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, było związane z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi zwyżkami glikemii po doustnym podaniu glukozy lub po posiłku.

Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprawia kontrolę glikemii przez zmniejszenie stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

4.3 Zarejestrowane wskazania

Saksagliptyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

w monoterapii:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących wyłącznie dietę i wysiłek fizyczny, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;

jako składnik dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;
- tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tylko samego tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie tiazolidynodionu jest właściwe;

jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

w terapii skojarzonej z insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie tylko samej insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

4.4 Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka saksagliptyny to 5 mg, raz na dobę. Tabletek saksagliptyny nie wolno dzielić lub kruszyć. Podczas stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w potrójnej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie zaleca się dostosowania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone i dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tej grupy pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek dawka saksagliptyny powinna być zmniejszona do 2,5 mg raz na dobę.

Doświadczenie w stosowaniu leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone. Dlatego też saksagliptyna powinna być stosowana ostrożnie w tej grupie pacjentów. Saksagliptyny nie zaleca się do stosowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease* - ESRD) wymagających hemodializy.

Ponieważ dawka saksagliptyny powinna zostać zmniejszona do 2,5 mg ze względu na obniżoną czynność nerek, zaleca się kontrolowanie czynności nerek przed rozpoczęciem terapii saksagliptyną oraz, zgodnie ze standardową procedurą medyczną, systematycznie w trakcie stosowania produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Saksagliptynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania.

Młodzież i dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania saksagliptyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Saksagliptyna może być zażywana z posiłkiem lub bez posiłku, o każdej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć tak szybko, jak to możliwe. Nie należy zażywać podwójnej dawki tego samego dnia.

4.5 Przedawkowanie

Wykazano, że saksagliptyna podawana doustnie, w dawkach dobowych do 400 mg przez 2 tygodnie (dawka większa 80-krotnie od zalecanej dawki) była bezpieczna i dobrze tolerowana, bez znaczącego klinicznie wpływu na odstęp QTc lub na częstość pracy serca. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, stosownie do stanu klinicznego pacjenta.

Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usunięte za pomocą hemodializy (23% dawki przez 4 godziny).

4.6 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję lub ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4) w wywiadzie, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy.

4.7 Działania niepożądane

W sześciu, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, zrandomizowanych było 4148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3021 otrzymywało saksagliptynę.

W analizie łącznej, ogólna częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do placebo. Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do placebo (3,3% w porównaniu do 1,8%).

Działania niepożądane zgłoszone u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo lub zgłoszone u $\geq 2\%$ leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg i występujące $\geq 1\%$ częściej w porównaniu do placebo zostały podane w poniższej tabeli.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z systematyką układową i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako bardzo częsta ($\geq 1/10$), częsta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt częsta ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadka ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 11. Działania niepożądane zgodnie z systematyką układową.

Działanie niepożądane	Częstość DN			
	SAX	SAX + MET*	SAX + SUL	SAX + TZD
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często	Często	Często	Często
Zakażenia układu moczowego	Często	Często	Często	Często
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	Często	Często	Często	Często
Zakażenia zatok nosa	Często	Często	Często	Często
Zakażenia nosa i gardła		Często**		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipoglikemia			Bardzo często#	
Zaburzenia układu nerwowego				
Bóle głowy	Często	Często	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit				
Wymioty	Często	Często	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Obrzęki obwodowe				Często##

SAX – saksagliptyna; MET – metformina; SUL – sulfonilomocznik; TZD – tiazolidynodion;

* Dotyczy stosowania saksagliptyny po jej dodaniu do wcześniejszej terapii metforminą oraz rozpoczynania leczenia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą;

** Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego;

Nie było różnicy statystycznej w porównaniu do placebo. Potwierdzona hipoglikemia występowała niezbyt często, dla produktu Onglyza 5 mg (0,8%) i placebo (0,7%);

Wszystkie przypadki zgłoszonych obrzęków obwodowych miały łagodne do umiarkowanego nasilenie i żaden nie był przyczyną przerwania stosowania leku badanego.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowe niepożądane działania leku, które były zgłaszane podczas stosowania saksagliptyny po jej wprowadzeniu do obrotu. Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych podano na podstawie doświadczenia uzyskanego w toku badań klinicznych.

Tab. 12. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działanie niepożądane	Częstość DN*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często
Ból brzucha	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje z nadwrażliwości**	Niezbyt często
Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zapalenie skóry	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Wysypka**	Często
Pokrzywka	Niezbyt często

* Szacunkowe oceny częstości występowania działań niepożądanych na podstawie analizy zbiorczej danych uzyskanych w toku badań klinicznych z zastosowaniem saksagliptyny w monoterapii, saksagliptyny po jej dodaniu do leczenia metforminą, leczenia początkowego saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą, saksagliptyny po jej dodaniu do terapii pochodnymi sulfonilomocznika oraz saksagliptyny po jej dodaniu do leczenia tiazolidynodionami;

** Te działania niepożądane zostały również stwierdzone w przedrejestracyjnych badaniach klinicznych leku, lecz nie spełniają one kryteriów uwzględnienia ich w poprzedniej tabeli.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako przynajmniej prawdopodobnie związane z lekiem i zgłoszone u przynajmniej dwóch pacjentów więcej, leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg w porównaniu do grupy kontrolnej, zależnie od sposobu stosowania, są opisane poniżej.

Stosowanie w monoterapii: zawroty głowy (często) i zmęczenie (często).

Stosowanie skojarzone z metforminą: dyspepsja (często) i bóle mięśni (często).

Stosowanie skojarzone z sulfonilomocznikiem (glibenklamid): zmęczenie (niezbyt często), dyslipidemia (niezbyt często) i hipertriglicerydemia (niezbyt często).

Stosowanie z metforminą, rozpoczęcie leczenia: zapalenie błony śluzowej żołądka (często), bóle stawów (niezbyt często), bóle mięśni (niezbyt często) i zaburzenia erekcji (niezbyt często).

Saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika: uczucie zawrotu głowy (często), zmęczenie (często) oraz wzdęcie (często).

Hipoglikemia

Niepożądane reakcje hipoglikemii opracowano na podstawie wszystkich zgłoszeń hipoglikemii; równoległe pomiary stężenia glukozy we krwi nie były konieczne.

Po dodaniu saksagliptyny do leczenia metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika, całkowita częstość występowania zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 10,1% dla saksagliptyny w dawce 5 mg oraz 6,3% dla placebo.

Po zastosowaniu skojarzonym z insuliną (z metforminą lub bez niej) ogólna częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 18,4% dla produktu Onglyza, 5 mg i 19,9% dla placebo.

Wyniki badań laboratoryjnych

We wszystkich przeprowadzonych badaniach, częstość nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Obserwowano niewielkie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów. W łącznej analizie badań klinicznych kontrolowanych placebo, w porównaniu do placebo obserwowano średnie zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, która wynosiła na początku badań około 2200 komórek/ μ l o 100 komórek/ μ l. Średnia bezwzględna liczba limfocytów pozostała niezmienną podczas 102 tygodni codziennego podawania leku. Zmniejszenie liczby limfocytów nie było związane z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi. Istotność kliniczna tego zmniejszenia liczby limfocytów w porównaniu do placebo, jest nieznana.

Tab. 14. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<p data-bbox="454 403 1249 555">Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:</p> <ul data-bbox="499 563 1249 914" style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek • w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika. 	<p data-bbox="1261 403 2040 882">Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	<p data-bbox="454 994 1249 1145">Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>	<p data-bbox="1261 994 2040 1185">Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <p data-bbox="1261 1201 2040 1345">a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...); b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...); w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.	Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA _{1c} ≥8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI≥35 kg/m ² .	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA _{1c} ≥8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI≥35 kg/m ² , w ramach odrębnej grupy limitowej.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA _{1c} ≥8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/Click Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA _{1c} ≥8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.
Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12	Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia	Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
marca 2012 r.	i terapia skojarzona)	<p>celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, • w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, • w terapii skojarzonej z sufonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, • jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
Stanowisko RK nr 48/14/2010 i 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Sitagliptin (Januvia® i Xelevia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Januvia® i Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5	Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
lipca 2010r.	kontrolni glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą	metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

5.3 Wybór komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie wstępnego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dane kliniczne, które dają możliwość przeprowadzenia porównań bezpośrednich saksagliptyny z aktywnym komparatorem lub z placebo, w przypadku braku bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem (patrz tabela poniżej).

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

The table content is almost entirely obscured by black redaction boxes. Only a few small fragments of text are visible, such as 'Saksagliptyna' in the header and some isolated characters or short words within the table cells. The overall structure suggests a complex data table with multiple columns and rows.

[REDACTED]

6 Efekty zdrowotne (0)

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe:

- HbA_{1c} (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana względem wartości początkowych),
- zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),
- zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG),
- zmiana masa ciała.

Według wytycznych PTD z 2014 roku podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie stężeń glukozy zbliżonych do wartości prawidłowych. Niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Cel leczenia cukrzycy stanowi także uzyskanie wartości docelowych w zakresie: ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała.²⁷

Szczegółowa analiza badania UKPDS⁷⁸ wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.⁷⁹ U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA_{1c} może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA_{1c} <6,0%. W ramach analizy post hoc badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.⁷⁸

Podstawowym celem niefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji masy ciała, jednak najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonilomocznika lub insulina, sprzyjają wzrostowi masy ciała, tym samym utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii.⁸⁰ Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.⁸¹ Z tego względu przy wyborze terapii należy uwzględnić także wpływ leczenia na masę ciała.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o raportowane w badaniach pierwotnych punkty końcowe w tym m.in. **epizody hipoglikemii** (ryzyko, częstość) oraz:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.

7 Uzasadnienie grupy limitowej

Saksagliptyna (Onglyza®, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG) nie jest aktualnie refundowana w Polsce.⁶⁰

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Onglyza® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu refundacyjnym, jako składnik:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

^{††} Zdefiniowana dawka dobowa (DDD) dla saksagliptyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wynosi 5 mg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

9 Spis tabel

Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.....	15
Tab. 2. Występowanie cukrzycy typu 2 w różnych krajach świata (szacunkowe liczby bezwzględne, mln).....	17
Tab. 3. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS. ^{16,17}	18
Tab. 4. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach. ^{16,17,18}	19
Tab. 5. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ. ¹⁹	20
.....	21
.....	21
.....	21
.....	22
Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących saksagliptyny.....	49
Tab. 11. Działania niepożądane zgodnie z systematyką układową.....	53
Tab. 12. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.....	54
.....	56
Tab. 14. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.....	58
.....	67
.....	69
.....	75
.....	77
.....	78
.....	80
.....	81
.....	83
.....	83
.....	89
.....	97
.....	98

[REDACTED]	98
[REDACTED]	99

10 Spis rycin

Ryc. 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.	29
Ryc. 2. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (zgodnie z zaleceniami IDF 2012 r.).....	32
Ryc. 3. Zalecenia dotyczące terapii przeciwcukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2. ³¹	35
Ryc. 4. Leczenie obniżające stężenie glukozy we krwi w cukrzycy typu 2.....	38
Ryc. 5. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2.....	41

11 Piśmiennictwo

¹ World Health Organization. About Diabetes.

http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html [stan na 15.04.2014 r.].

² Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999).

http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=1161&_tc=711FCE3BD2D9F683E223CC980CE764EE#defin [stan na 15.04.2014 r.].

³ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.

⁴ Gajewski P, Solnica B, Sieradzki J. Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy. Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). <http://www.mp.pl/artykuly/1161> [stan na 15.04.2014 r.]

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [stan na 15.04.2014 r.].

⁶ Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization 1999. http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf [stan na 15.04.2014 r.].

⁷ American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010;33(1). http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62.full.pdf+html [stan na 15.04.2014 r.].

⁸ DeFronzo RA. Od triumwiratu do „złowieszczego oktetu”: nowy model leczenia cukrzycy typu 2. Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 3, 106-34.

⁹ Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farm Pol 2009;65(6):425-38.

http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [stan na 15.04.2014 r.].

¹⁰ Korzeniowska K, Jabłeczka A. Cukrzyca (Część II). Farmacja Współczesna 2009;2:36-41. http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf [stan na 15.04.2014 r.].

¹¹ International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition.

http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [stan na 09.01.2014 r.].

¹² Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P, Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-2009,

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH, Warszawa 27.09.2011 za International Diabetes Federation.: <http://www.idf.org> (6.11.2010).

¹³ Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogenez. Postępy Nauk Medycznych 6/2009, s. 420-428.

¹⁴ Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? Choroby Serca i Naczyń 2010, tom 7, nr 3, 118-25.


¹⁵ Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 181–185.

¹⁶ Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 roku, Warszawa 2011. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf [stan na 15.04.2014 r.]

¹⁷ Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2008-2035. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_prognoza_ludnosci_na_lata_2008_2035_00_Polska.xls [stan na 15.04.2014 r.]

¹⁸ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3–11.

¹⁹ AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf [dostęp 15.04.2014 r.]


²¹ Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. Przew Lek 2009; 1: 14-21.

²² Karnafel W. Przewlekłe powikłania cukrzycy – patogenez, implikacje kliniczne. Przew Lek 2000, 9, 61-61-68.

²³ Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.

²⁴ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.

²⁵ Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. Medycyna Praktyczna 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [stan na 15.04.2014 r.].

²⁶ Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych- dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2-„Inertia Preventiva”. Medycyna Metaboliczna. 2010;14(1):43-8.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁵⁷ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Onglyza®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf [stan na 15.04.2014 r.].

⁵⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf [dostęp 15.04.2014 r.].

⁵⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf [dostęp 15.04.2014 r.]

⁶⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-lutego-2014-r.> [stan na 15.04.2014 r.]

⁶¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. <http://www.aotm.gov.pl> [stan na 15.04.2014 r.].

⁶² AOTM. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-2010-saksagliptyna%20%28Onglyza%29/Stanowisko_RK_AOTM_23_8_2010_saksagliptyna_Onglyza.pdf [stan na 15.04.2014 r.]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁷⁸ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

⁷⁹ Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23

⁸⁰ Czupryniak L, Nieznaj M, Szymańska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M. Wpływ insulinoterapii na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2. Czy należy obawiać się leczenia insuliną osób otyłych? *Przew Lek* 2008; 3: 35-38

⁸¹ Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek* 2000, 7, 90-97.

⁸² 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 25.03.2014 r.].

⁸³ [REDACTED] Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2014.

⁸⁴ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (z dnia 11 września 2013 r.). <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20130001074> [dostęp 25.03.2014 r.]

⁸⁵ WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 25.03.2014 r.]