



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
leku Onglyza (saksagliptyna)  
w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej  
stosowanej w cukrzycy typu 2**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-16/2014

Data ukończenia: 17 lipca 2014 r.

## Wykaz skrótów

<b>ADA</b> – (ang. – <i>American Diabetes Association</i> ) Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>AEs</b> – (ang. – <i>Adverse Events</i> ) zdarzenia niepożądane
<b>AE</b> – analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AKL</b> – analiza kliniczna
<b>APD</b> – analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b> – analiza racjonalizacyjna
<b>AW</b> – analiza wnioskodawcy
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>b.d.</b> – brak danych
<b>BIA</b> – (ang. – <i>Budget Impact Analysis</i> ) analiza wpływu na budżet
<b>BMI</b> – (ang. – <i>Body Mass Index</i> ) wskaźnik masy ciała
<b>CDA</b> – (ang. – <i>Canadian Diabetes Association</i> ) Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> – (ang. – <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>DAP</b> – dapagliflozyna
<b>DPP-4</b> – (ang. – <i>Dipeptidyl Peptidase-4</i> ) peptydaza dipeptydylowa IV (dipeptydylopeptydaza)
<b>EMA</b> – (ang. – <i>European Medicines Agency</i> ) Europejska Agencja ds. Leków
<b>FA</b> – (ang. – <i>Full Analysis Set</i> ) – analiza populacji pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do poszczególnych grup
<b>FDA</b> – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i> ) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FPG</b> – (ang. – <i>Fasting Plasma Glucose</i> ) zmiana poziomu glukozy na czczo
<b>GIP</b> – (ang. – <i>Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide</i> ) glukozozależny peptyd insulinotropowy
<b>GLA</b> – insulina glargine
<b>GLI</b> – glimepiryd
<b>GLP-1</b> – glukagonopodobny peptyd-1
<b>GLY</b> – gliburyd (glikenklamid)
<b>GPZ</b> – glipizyd
<b>HbA<sub>1c</sub></b> – (ang. – <i>Glycated Hemoglobin</i> ) hemoglobina glikowana
<b>HTA</b> – (ang. – <i>Health Technology Assessment</i> ) ocena technologii medycznych
<b>IDF</b> – (ang. – <i>International Diabetes Federation</i> ) Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
<b>IGT</b> – (ang. – <i>Impaired Glucose Tolerance</i> ) upośledzenie tolerancji glukozy
<b>ITT</b> – (ang. – <i>Intention to Treat Analysis</i> ) analiza liczebności zgodnej z intencją leczenia
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>LIR</b> – liraglutyd
<b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i> ) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>MET</b> – metformina
<b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b> – liczba pacjentów w grupie / liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy
<b>N</b> – liczebność populacji / liczba pacjentów w badaniu
<b>NICE</b> – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i> ) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą

interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**NPH** – (ang. – *Neutral Protamin Hagedorn*) insulina izofanowa

**ns** – wynik nieistotny statystycznie

**NYHA** – New York Heart Association

**OAD** – (ang. – *Oral Anti-Diabetic Drugs*) doustne leki przeciwcukrzycowe

**OGTT** – (ang. – *Oral Glucose Tolerance Test*) doustny test tolerancji glukozy

**OHA** – (ang. – *Oral Hypoglycaemic Agent*) doustny środek hipoglikemizujący

**p.p.** – punkt procentowy

**PLC** – placebo

**PP** – (ang. – *Per-Protocol Analysis*) liczebność populacji, zgodna z protokołem leczenia (liczba pacjentów, która ukończyła okres obserwacji w badaniu)

**PPAR-γ** – (ang. – *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) aktywowany przez proliferatory peroksydomów receptor gamma

**PPG** – (ang. – *Postprandial Glucose*) zmiana poziomu glukozy po posiłku

**PSM** – pochodne sulfonilomocznika

**PTD** – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

**RCT** – (ang. – *Randomized Controlled Trial*) randomizowane kontrolowane badanie kliniczne

**RD** – (ang. – *Risk Difference*) różnica ryzyka

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. z 2014 r., poz. 4)

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r., poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – (ang. – *Risk Sharing Scheme*) instrument dzielenia ryzyka

**SAE** – (ang. – *Serious Adverse Events*) ciężkie zdarzenia niepożądane

**SAX** – saksagliptyna

**SGLT** – (ang. – *Sodium-Glucose Linked Transporter*) transporter glukozy zależny od sodu

**SIT** – sitagliptyna

**SUL** – pochodne sulfonilomocznika

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TZD** – tiazolidynodion

**URPL/URPLWMIpB** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VIL** – wildagliptyna

**WHO** – (ang. – *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ESRD** – (ang. – *End Stage Renal Disease*) schyłkowa niewydolność nerek

**HDL** – (ang. – *High-Density Lipoprotein*) lipoproteina wysokiej gęstości

**SBP** – (ang. – *Systolic Blood Pressure*) ciśnienie skurczowe krwi

**DDD** – (ang. – *Defined Daily Dose*) zdefiniowana dawka dzienna

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – AstraZeneca AB.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>11</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	18
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	25
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	25
2.5.2. Status rejestracyjny .....	25
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	26
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>27</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	27
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	28
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	33
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	39
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	39
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	40
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	48
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	49
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	55
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	62
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>67</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	67
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	68
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	84
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	84
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	84
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	87
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	88
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	89
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	89
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>92</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	92

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	97
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	99
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	99
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	102
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	103
<b>6. Wyniki analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>104</b>
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>104</b>
<b>8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>105</b>
8.1. Rekomendacje kliniczne .....	105
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	107
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	108
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>109</b>
<b>10. Opinie ekspertów.....</b>	<b>111</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>113</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>119</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>123</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

16.05.2014 r.

MZ-PLA-460-20354-1/MS/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Onglyza (saksagliptyna), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357.

Wnioskowane wskazanie: jako składnik w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- [redacted]

lub jako składnik trójkowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- [redacted]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji):

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 18  
02-676 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

AstraZeneca AB  
Karlebyhus, Astraallén  
S151, 85 Södertälje  
Szwecja

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca AB – Onglyza (saksagliptyna), Komboglyze (saksagliptyna + metformina)

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Insulina glargine:

1. Sanofi-Aventis – Lantus

Insulina detemir:

1. Novo Nordisk A/S – Levemir, Levemir Penfill

Insulina glulizynowa:

1. Sanofi-Aventis – Apidra

Insulina NPH:

1. Novo Nordisk A/S – Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill
2. Sanofi-Aventis – Insuman Basal
3. Bioton S.A. – Gensulin N
4. Lilly France S.A. – Humulin N, Humulin N Pen
5. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. – Polhumin N

Agoniści receptora GLP-1:

1. Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG – Byetta (eksenatyd), Bydureon (eksenatyd)
2. Novo Nordisk A/S – Victoza (liraglutyd)
3. Sanofi-Aventis Groupe – Lyxumia (liksysenatyd)

Inhibitory DPP-4:

1. Merck Sharp & Dohme Ltd. – Januvia (sitagliptyna), Xelevia (sitagliptyna), Ristaben (sitagliptyna), Tesavel (sitagliptyna), Janumet (sitagliptyna + metformina), Efficib (sitagliptyna + metformina), Ristfor (sitagliptyna + metformina), Velmetia (sitagliptyna + metformina)
2. Boehringer Ingelheim Intern. Gmbh – Trajenta (linagliptyna), Jentadueto (linagliptyna + metformina)
3. Novartis Europharm Ltd. – Galvus (wildagliptyna), Jalra (wildagliptyna), Xiliarx (wildagliptyna), Eucreas (wildagliptyna + metformina), Zomarist (wildagliptyna + metformina)
4. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG – Komboglyze (saksagliptyna + metformina)
5. Takeda Pharma A/S – Vipidia (alogliptyna), Vipdomet (alogliptyna + metformina), Incresync (alogliptyna + pioglitazon)

Inhibitory SGLT-2:

1. Janssen-Cilag International NV – Invokana (kanagliflozyna), Vokanamet (kanagliflozyna + metformina)
2. Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG – Forxiga (dapagliflozyna)
3. Boehringer Ingelheim Intern. Gmbh – Jardiance (empagliflozyna)

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:**

- **Onglyza (saksagliptyna), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357**

stosowanego jako składnik w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

[redacted]

[redacted]

lub jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[redacted]

wpłynął do AOTM dnia 16 maja 2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-20354-1/MS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];

- Analiza kliniczna „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];

- Analiza ekonomiczna „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];

- Analiza racjonalizacyjna „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 9 czerwca 2014 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem znak AOTM-OT-4351-16(4)/AZa/2014 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012, poz. 388).

Wnioskodawca przedstawił odnośne uzupełnienia pismem z dnia 27 czerwca 2014 r., przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia dnia 30.06.2014 r., pismem znak MZ-PLR-460-14713-22/MS/14.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia – Onglyza (saksagliptyna) była już przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu cukrzyca typu 2 - w 2010 r. oceniano zasadność zakwalifikowania leku Onglyza (saksagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.

**Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna uznaje <b>za zasadne zakwalifikowanie</b> leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, <b>z 50% odpłatnością</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Saksagliptyna należy do grupy leków działających poprzez układy inkretynowe, o udowodnionym efekcie hipoglikemizującym, z których dwa preparaty (eksenatyd i liraglutyd) były uprzednio zakwalifikowane do finansowania z 50% odpłatnością. W odróżnieniu od poprzednio rekomendowanych leków z grupy inkretyn, wnioskowany preparat jest stosowany doustnie.</p>

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zestawienie stanowisk i rekomendacji AOTM dotyczących technologii alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
<b>Inhibitory DPP-4</b>		
<b>Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek)</b>		
Eucreas w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek	Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r.	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna uznaje <b>za zasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, <b>z odpłatnością 50%</b>.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Eucreas jest preparatem złożonym, zawierającym wildagliptynę oraz metforminę w dawkach stosowanych standardowo w praktyce klinicznej, ale tańszym od obu składników podawanych oddzielnie. Wobec tego, oraz w świetle poprzedniej decyzji dotyczącej wildagliptyny, w postaci produktu leczniczego Galvus, Rada uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Eucreas jako świadczenia gwarantowanego, na tych samych warunkach jak Galvus.</p>
Eucreas w leczeniu 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 z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem	Stanowisko RP nr 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne objęcie refundacją</b> leku Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli glikemii mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii, metforminy w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, bądź wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wnioskowane wskazania do stosowania leku Eucreas są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanym z refun-</p>

mocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonylomocznika		dacją produktu leczniczego Eucreas, <b>Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</b>
<b>Januvia (sitagliptyna)</b>		
Januvia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań sitagliptyny potwierdzają jej efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich punktów końcowych, głównie parametrów biochemicznych w postaci poziomów glikemii i HbA <sub>1c</sub> , która nie różni się od efektywności pochodnych sulfonylomocznika. Wyniki te oparte są na relatywnie krótkotrwałej obserwacji, co w przypadku przewlekłego charakteru cukrzycy typu 2 nie umożliwia oceny efektywności pod względem twardych punktów końcowych. Sitagliptyna ma odmienny od pozostałych leków obniżających poziom glukozy mechanizm działania, który jednocześnie może mieć wpływ na układ immunologiczny. Wyniki badań wskazują na podwyższone ryzyko infekcji, reakcji nadwrażliwości oraz zaburzeń autoimmunologicznych u pacjentów leczonych sitagliptyną. Zastosowanie schematów zawierających sitagliptynę spowodowałoby znaczny wzrost kosztów terapii cukrzycy typu 2 przy efektywności klinicznej podobnej do innych leków, obecnie stosowanych. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania sitagliptyny ze środków publicznych.
Januvia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)	Stanowisko RK nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia (sitagliptyna) 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 stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, <b>z odpłatnością 50%.</b>
<b>Xelevia (sitagliptyna)</b>		
Xelevia (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)	Stanowisko RK nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia (sitagliptyna) 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 stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, <b>z odpłatnością 50%.</b>
<b>Trajenta (linagliptyna)</b>		
Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”	Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, – w terapii skojarzonej z sulfonylomocznikiem 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. <u>Uzasadnienie:</u> Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla

		linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4).
<b>Galvus (wildagliptyna)</b>		
Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> leku Galvus w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych <b>z 50% odpłatnością</b> .
Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, <b>pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku</b> . Kontynuowanie terapii produktem Galvus może być stosowane powyżej 6 miesięcy jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie HbA <sub>1c</sub> o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy). Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej <b>z 30% odpłatnością</b> dla pacjenta. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający. <u>Uzasadnienie:</u> W badaniach klinicznych wysokiej jakości ( <i>non-inferiority</i> ) wykazano, że zastosowanie wildagliptyny (lek Galvus) w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonilomocznika jest nie mniej skuteczne niż pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzone drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA <sub>1c</sub> lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn.: redukcję HbA <sub>1c</sub> o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.
<b>Agoniści receptora GLP-1</b>		
<b>Bydureon (eksenatyd)</b>		
Bydureon (eksenatyd) w leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	Stanowisko RP nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd) we wnioskowanym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej. <b>Zasadne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka</b> , polegającego na obniżeniu ceny wnioskowanego produktu leczniczego do poziomu kosztów leczenia insulinami. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe średniej jakości wskazują na umiarkowany wpływ eksenatydu na drugorzędowe punkty końcowe we wnioskowanym wskazaniu. Eksenatyd jest wymieniany w rekomendacjach niektórych towarzystw naukowych do stosowania w ściśle określonych populacjach, zbliżonych do wnioskowanej.
<b>Byetta (eksenatyd)</b>		
Byetta (eksenatyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 - finansowanie ze środków publicznych	Stanowisko nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych leku Byetta (eksenatydu) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Eksenatyd jest nowym lekiem, podawanym w iniekcjach, plasującym się w terapii cukrzycy pomiędzy doustnymi lekami hipoglikemizującymi a insulinami. Eksenatyd wykazuje podobną do insulin skuteczność, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA <sub>1c</sub> i poziomem glikemii w surowicy krwi na czczo, ale krótkotrwałe badania kliniczne, w perspektywie przewlekłego schorzenia, jakim jest cukrzy-

		ca, nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących twardych punktów końcowych ani bezpieczeństwa pacjentów. Eksenatyd jest technologią zdecydowanie droższą od innych strategii leczenia farmakologicznego cukrzycy.
Byetta (eksenatyd) w leczeniu cukrzycy typu 2 w ramach wykazu leków refundowanych	Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, <b>z 50% odpłatnością</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Eksenatyd jest lekiem należącym do nowej grupy leków działających na mechanizm uwalniania insuliny przez białko GIP. Eksenatyd wykazuje lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA <sub>1c</sub> i poziomem glikemii w surowicy krwi. W świetle nowych danych na temat bezpieczeństwa, zawartych w analizie dostarczonej przez wnioskodawcę, w których nie potwierdzono istotnego związku pomiędzy stosowaniem eksenatydu a występowaniem ostrego krwotocznego zapalenia trzustki, Rada Konsultacyjna rekomenduje wpisanie preparatu Byetta (eksenatyd) na listę leków refundowanych. Dla osiągnięcia kontroli nad przepisywaniem tak drogiego preparatu, RK rekomenduje zastosowanie 50% odpłatności.
<b>Victoza (liraglutyd)</b>		
Victoza (liraglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> leku Victoza (liraglutyd), jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością. <u>Uzasadnienie:</u> Victoza jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków – inkretyn, wykazujących lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność w terapii cukrzycy, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA <sub>1c</sub> i poziomem glikemii w surowicy krwi. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponuje <b>zastosowanie 50% odpłatności</b> i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkretyn - eksenatydu.
Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA <sub>1c</sub> ≥8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	Stanowisko RP nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) w wnioskowanym wskazaniu w obrębie wspólnej grupy limitowej z długodziałającymi analogami insuliny. Równocześnie Rada zwraca uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, to znaczy uzyskano obniżenie poziomu HbA <sub>1c</sub> o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych. <u>Uzasadnienie:</u> Liraglutyd należy do analogów GLP-1. Według dostępnych danych klinicznych leki z tej grupy mogą być stosowane jako leki drugo- i trzeciorzędowe u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leków pierwszorzędowych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane wskazują, że analogi GLP-1, w tym liraglutyd może przyczynić się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością. W badaniach klinicznych wykazano, że wykazuje przewagę nad insuliną glarginę pod względem redukcji stężenia HbA <sub>1c</sub> , BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Ponadto liraglutyd okazał się skuteczniejszy od innego analogu GLP-1, eksenatydu pod względem redukcji stężenia HbA <sub>1c</sub> a także poziomu glukozy na czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutylu był porównywalny do komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi liraglutylu (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA <sub>1c</sub> co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%).
<b>Insuliny</b>		
<b>Levemir (insulina detemir)</b>		

Levemir (insulina detemir) we wskazaniu pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA <sub>1c</sub> ≥8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie	Stanowisko RP nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne refundowanie</b> leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca (HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny, proponowany <b>poziom odpłatności ustalono na poziomie 30%</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Levemir (insulina detemir) należy do grupy insuliny o zmodyfikowanych właściwościach farmakokinetycznych, zapewniających długotrwałe działanie i jest stosowany w celu uzyskania stałego poziomu insuliny w organizmie. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że stosowanie insuliny detemir redukuje częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym nocnych) w porównaniu do insuliny NPH. Ponadto u pacjentów, u których barierą w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii przy pomocy insuliny NPH są epizody hipoglikemii, zastosowanie insuliny detemir pozwala na jej skuteczniejszą kontrolę.</p>
<b>Levemir Penfill (insulina detemir)</b>		
finansowanie Levemir Penfill (insuliny detemir) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje tymczasowe finansowanie</b> ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej</b>, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;</li> <li>- <b>zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania</b>.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny detemir (IDet) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IDet zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IDet w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.</p>
finansowanie Levemir Penfill (insuliny detemir) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia RK z dnia 29 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <b>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</b> Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.
<b>Lantus (insulina glargine)</b>		
finansowanie Lantus (insuliny glargine) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje tymczasowe finansowanie</b> ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej</b>, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>- <b>zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania</b>.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glargine (IGlar) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IGLar zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IGLar w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych.</p>
finansowanie Lantus (insuliny glargine) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia RK z dnia 29 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <b>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</b> Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jedno-

		znaczących danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.
Lantus (insulina glargine), wkłady do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat	Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) we wnioskowanych wskazaniach, w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Opublikowane w piśmiennictwie naukowym wyniki prób klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako <math>HbA_{1c} &gt; 8\%</math>), jej zamiana na podawanie produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia. Pacjenci z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 do 6 lat wykazują najwyższą częstość ciężkich epizodów hipoglikemii i zagrożenie zaburzeniami neurokognitywnymi, i z tych względów można się u nich spodziewać korzystnych wyników zastosowania długodziałającego analogu insuliny.</p>
<b>Apidra (insulina glulizynowa)</b>		
Apidra (insulina glulizynowa) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje tymczasowe finansowanie</b> ze środków publicznych leku Apidra (insuliny glulizynowej) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej</b>, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;</li> <li>- <b>zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania</b>.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glulizynowej pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów. Natomiast działa ona szybciej i krócej. Istnieje także grupa chorych, u których inne preparaty nie są wystarczająco skuteczne, natomiast działa insulina glulizynowa. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania tej insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.</p>

[źródło: opracowanie własne AOTM, <http://www.aotm.gov.pl/>]

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg. ICD-10:

- E10 - Cukrzyca insulinozależna
- **E11 - Cukrzyca insulinoniezależna (cukrzyca typu 2)**
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy
- E14 - Cukrzyca nieokreślona

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 (T1DM, *Type 1 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywanej insulinozależną - IDDM, *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast cukrzyca typu 2 (T2DM, *Type 2 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywana insulinoniezależną - NIDDM, *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu. [Moczulski 2010]

Tabela 3. Różnicowanie typów cukrzycy

	Typ 1	Typ 2
<b>Patogeneza</b>	Brak insuliny	Względny niedobór insuliny
<b>Budowa ciała</b>	Asteniczna	Najczęściej pykniczna/otyłość (40% przypadków)
<b>Początek choroby</b>	Często nagły (kilka tygodni)	Powolny (kilka miesięcy, lata)
<b>Wiek w chwili wystąpienia hiperglikemii</b>	<35 r.ż. (najczęściej <20 r.ż.)	>35 r.ż.
<b>Objawy kliniczne hiperglikemii</b>	Gwałtownie narastające w ciągu kilku tygodni (chory szuka pomocy lekarskiej)	Dyskretne, często niezauważalne, o miernym nasileniu narastającym w ciągu kilku miesięcy
<b>Acetonuria</b>	Obecna	Brak
<b>Reakcja na pochodne sulfonilomocznika</b>	Brak	Dobra
<b>Leczenie insuliną</b>	Konieczne	Potrzebne tylko w razie wyczerpania rezerw insuliny endogennej
<b>Stężenie peptydu C na czczo</b>	<0,1 nmol/l	Prawidłowe lub podwyższone
<b>Stężenie peptydu C po stymulacji</b>	Brak wzrostu	Wzrost zachowany
<b>Przeciwciała przeciw wyspowe (IAA, GA-DA, IA-2A)</b>	Wzrost miana	Brak
<b>Liczba czynnych komórek Langerhasa</b>	<10% wartości prawidłowej	Umiarkowanie zmniejszona

[źródło: Szendzielorz-Honisz 2012]

### Postacie graniczne

Rozróżnienie cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 często nie jest jednoznaczne. W niektórych przypadkach pewne rozpoznanie typu cukrzycy staje się łatwiejsze w miarę trwania choroby. Postacią, która ma zasadnicze cechy cukrzycy typu 1, lecz przebiega w ten sam sposób co cukrzyca typu 2 (rozwija się powoli i ujawnia się w późniejszym wieku), jest cukrzyca typu LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Natomiast postaciami o charakterze cukrzycy typu 2 (poddającymi się przynajmniej w pewnym zakresie leczeniu doustnemu), ale przebiegającymi w sposób przypominający cukrzycę typu 1 (rozwijają się wcześniej), są: cukrzyca typu MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), utrwalona cukrzyca noworodkowa i cukrzyca mitochondrialna, które zalicza się do tzw. cukrzycy monogenowej, uwarunkowanej mutacją pojedynczego genu. [Szczeklik 2013]

### Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Przewiduje się, że w 2030 r. na świecie będzie ~360 mln osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

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). [Szczeklik 2013]

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). [Moczulski 2010]

Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) w Polsce zapadalność na cukrzycę w populacji między 20 z 79 r.ż. wynosi 9,1%, natomiast na świecie 5,1%. Dziś częstość występowania cukrzycy najszybciej rośnie w krajach rozwijających się (zwłaszcza w Indiach).

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. [Szczeklik 2013]

### Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii różnią się istotnie w zależności od typu cukrzycy. Typ 1 cukrzycy jest schorzeniem z autoagresji. Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy, powodujący współistnienie insulinoporności i zaburzeń wydzielania insuliny. Jak do tej pory nie zostało do końca wyjaśnione, co powoduje indukcję tych zaburzeń, jednak zakłada się, że mogą mieć na nie wpływ predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna).

### Klasyfikacja

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, ang. *American Diabetes Association*) dokonało podziału cukrzycy według przyczyn.

**Tabela 4. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg American Diabetes Association**

Typ cukrzycy	Przyczyna
<b>Cukrzyca typu 1</b>	Charakteryzuje się całkowitą destrukcją komórek $\beta$ wysp trzustkowych, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Może być wywołana procesem immunologicznym lub mieć charakter idiopatyczny.
<b>Cukrzyca typu 2</b>	Główną jej przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny (insulinoporność) oraz zaburzenie funkcji wydzielniczej komórek $\beta$ wysp trzustkowych. Charakterystyczny jest pełny zakres tych zaburzeń: od dominującej insulinoporności ze względnym niedoborem insuliny, do dominującego upośledzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinopornością.
<b>Cukrzyca o znanej etiologii</b>	Wywołana jest przez różne czynniki: <ul style="list-style-type: none"> <li>- defekty genetyczne funkcji komórek <math>\beta</math>,</li> <li>- defekty genetyczne działania insuliny,</li> <li>- schorzenia zewnątrzwydzielniczej części trzustki,</li> <li>- endokrynopatie,</li> <li>- leki i substancje chemiczne,</li> <li>- zakażenia,</li> <li>- rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym,</li> <li>- inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą.</li> </ul>
<b>Cukrzyca ciążowa</b>	-

[Źródło: Korzeniowska 2008]

### Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są zróżnicowane i nieswoiste, zależne od typu cukrzycy i dynamiki jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Klasyczne objawy cukrzycy widoczne są dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi. [Szczeklik 2013]

Cukrzyca typu 2 początkowo jest bezobjawowa. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Początkowym

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wcześniej wykryta łatwo się leczy przy pomocy diety i leków doustnych. Podawanie insuliny jest zazwyczaj konieczne po kilku latach choroby. Gdy dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, skuteczne leczenie cukrzycy zostaje znacznie utrudnione. Cukrzyca może towarzyszyć zmianom skórno, zaburzeniom ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu. [Moczulski 2010]

### Diagnostyka

W cukrzycy typu 2, inaczej niż w cukrzycy typu 1, przez wiele lat przed pojawieniem się objawów utrzymują się podwyższone stężenia glukozy. Mimo braku objawów klinicznych podwyższone stężenie glukozy zwiększa ryzyko późnych powikłań cukrzycy. W tym bezobjawowym okresie cukrzycę rozpoznaje się na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi na czczo lub za pomocą testu doustnego obciążenia glukozą.

Rozpoznanie cukrzycy stawia się na podstawie wartości glikemii. U dorosłych pacjentów schemat diagnostyki cukrzycy opiera się na trzech kryteriach:

- Glikemia na czczo (8 godzin bez jedzenia)  $\geq 126$  mg/dl (dwa wyniki z różnych dni);
- Objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu  $\geq 200$  mg/dl;
- Stężenie glukozy  $\geq 200$  mg/dl po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia 75 mg glukozy rozpuszczonej w wodzie.

Kryteria te nie dotyczą kobiet w ciąży. W przypadku cukrzycy ciąży rozpoznania dokonuje się na podstawie doustnego testu obciążenia 75 mg glukozy. Według WHO do kryteriów rozpoznania zalicza się glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl lub glikemia po 2 godzinach  $\geq 140$  mg/dl. [Moczulski 2010]

W zaleceniach American Diabetes Association w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA<sub>1c</sub> (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA<sub>1c</sub> wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA<sub>1c</sub> wynosi 5,7-6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA<sub>1c</sub> > 6,5%. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczania HbA<sub>1c</sub>. [Szczeklik 2013]

### Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii. Natomiast w cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

#### Leczenie nefarmakologiczne

W leczeniu hipoglikemizującym stosuje się metody nefarmakologiczne polegające na przekonaniu chorego do prowadzenia tzw. zdrowego stylu życia obejmującego zdrową dietę, aktywność fizyczną oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Randomizowane próby kliniczne potwierdzają, że wysiłek fizyczny połączony z dietą umożliwia utratę 5-7% masy ciała oraz redukuje ryzyko przejścia IGT (*Impaired Glucose Tolerance*, upośledzonej tolerancji glukozy) w cukrzycę typu 2 o ponad połowę.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). [Moczulski 2010]

#### Leczenie farmakologiczne

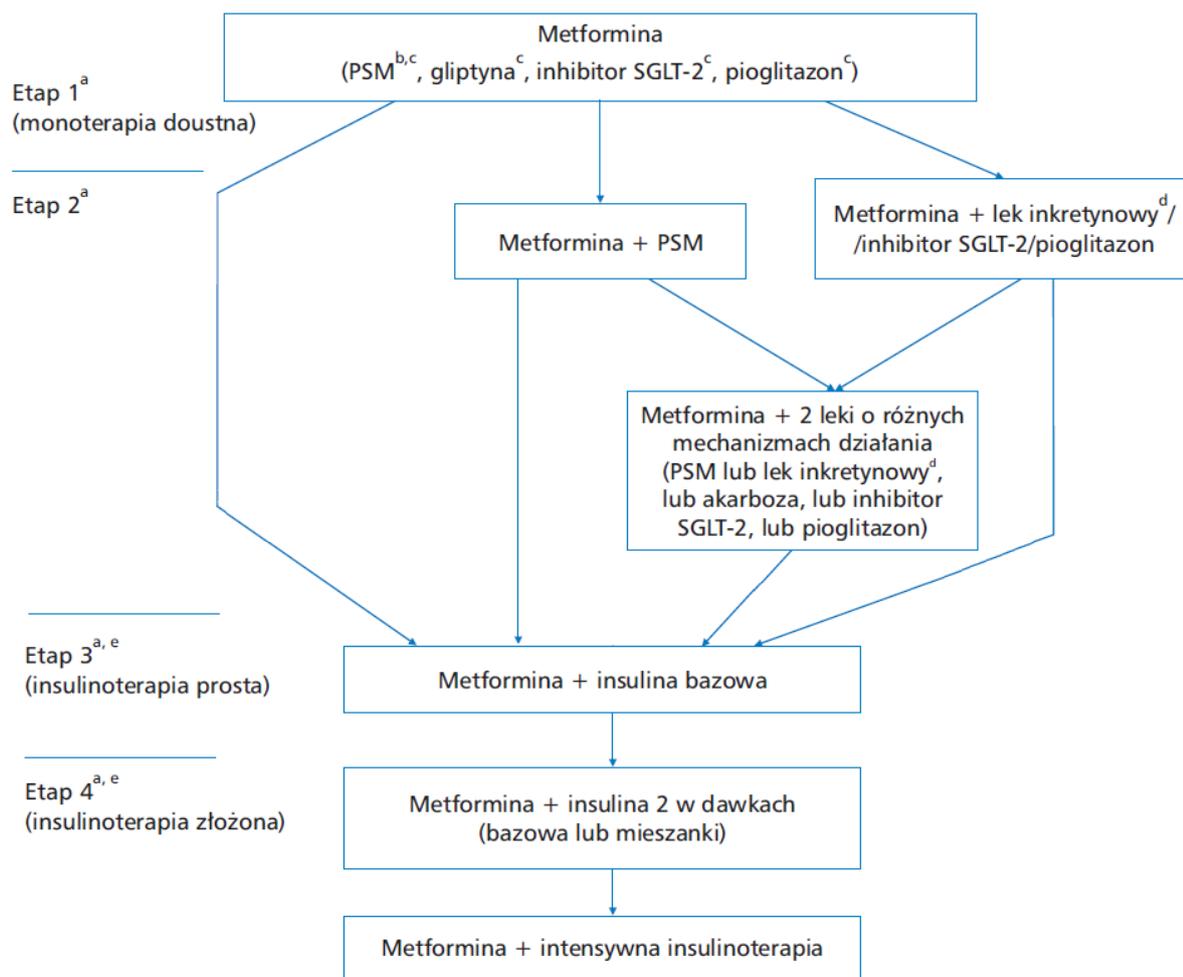
**Doustne leki przeciwcukrzycowe** stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną. W chwili rozpoznania choroby pierwszym lekiem doustnym jest metformina. W przypadku osób bardzo szczupłych oraz w przypadku nietolerancji metforminy, można zastosować pochodną sulfonylomocznika albo inhibitor DPP-4.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące:
  - pochodne sulfonylomocznika (PSM/SUL) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd
  - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid
- leki antyhiperglikemiczne:
  - pochodne biguanidu – metformina
  - leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę – akarboza

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

- o **inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4)** zwane **gliptynami**, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, **saksagliptyna**. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd
- o tiazolidynodiony (TZD) zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – pioglitazon, rozyglitazon
- o leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna [Szczeklik 2013]



**Rysunek 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [Zalecenia PTD 2014]**

PSM – pochodna sulfonylomocznika

<sup>a</sup> – na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

<sup>b</sup> – rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

<sup>c</sup> – w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

<sup>d</sup> – agonista receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 (gliptyna)

<sup>e</sup> – istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych (oprócz metforminy) leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją.

**Pochodne sulfonylomocznika** stanowią grupę leków, których wspólną cechą budowy jest występowanie cząsteczki sulfonylomocznikowej i różnych rodników, które decydują o sile i czasie działania. Rola grupy sulfonylomocznikowej polega prawdopodobnie na ułatwianiu wiązania z właściwym miejscem receptora na komórce  $\beta$  trzustki.

Pochodne sulfonylomocznika wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu cukrzycy typu 2, choć ze względu na działania niepożądane powoli są one wypierane przez inne leki. W Polsce najczęściej stosuje się po-

chodne sulfonilomocznika nowej generacji: glimepiryd, gliklazyd i glipizyd, a w wyjątkowych sytuacjach gliklenklamid (gliburyd), glikwidon oraz tolbutamid.

**Pochodne meglitynidu** (glinidy) to stosunkowo nowa grupa leków przeciwcukrzycowych o budowie chemicznej przypominającej cząsteczkę meglitynidu, który z kolei jest podobny do glibenklamidu, ale nie zawiera grupy sulfonilomocznikowej. Mechanizm działania pochodnych meglitynidu jest podobny do mechanizmu pochodnych sulfonilomocznika, a więc polega na stymulacji wydzielania insuliny.

**Metformina** w ostatnich latach stała się lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Jest to dziś jedyna **pochodna biguanidu** stosowana w leczeniu tej choroby. Działanie metforminy wiąże się z wpływem na kinazę białkową aktywowaną przez monofosforan adenozyliny (ważny enzym uczestniczący w regulacji homeostazy energetycznej komórki). Prowadzi to do zahamowania glukoneogenezy, głównego czynnika odpowiedzialnego za wartość glikemii na czczo. Lek na ogół nie powoduje zwiększenia wydzielania insuliny, choć niedawno wykazano, że pobudza wydzielanie GLP-1.

**Akarboza (inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy)** hamuje aktywność  $5\alpha$ -glukozydazy, która odpowiada za rozkład cukrów złożonych i dwucukrów do monosacharydów. Ponieważ węglowodany ulegają absorpcji z przewodu pokarmowego w postaci monosacharydów, zahamowanie aktywności  $5\alpha$ -glukozydazy prowadzi do zmniejszenia ich wchłaniania, co wiąże się z mniejszą glikemią poposiłkową.

Leki o mechanizmie działania opartym na **efekcie inkretynowym** (czyli efekcie większego wydzielania insuliny po doustnym podaniu glukozy w porównaniu z podaniem dożylnym; za efekt odpowiedzialne są hormony przewodu pokarmowego tzw. inkretyny) – po wykazaniu korzystnego działania inkretyny GLP-1 w cukrzycy typ 2 powstały dwie nowe grupy leków:

1. stymulujące receptor GLP-1 (agoniści GLP-1), odporne na DPP-4;
2. inhibitory DPP-4, zwiększające stężenie endogennego GLP-1.

Mechanizm działania **agonistów peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1)** w cukrzycy typu 2 wynika z odtworzenia upośledzonego w tej chorobie efektu inkretynowego. Leki te wpływają na glikemię powodując:

- poprawę funkcji komórek  $\beta$  (przywrócenie ich wrażliwości na glukozę, zwiększenie wydzielania insuliny),
- hamowanie wydzielania glukagonu przez komórki  $\alpha$  trzustki,
- spowolnienie opróżniania żołądka.

Druga grupa leków o mechanizmie działania opartym na efekcie inkretynowym to **inhibitory peptydazy dipeptydylowej (DPP-4)**, które hamują działanie tego enzymu, który szybko i skutecznie degraduje GLP-1. Dzięki zahamowanej aktywności DPP-4 można wydłużyć okres półtrwania endogennego GLP-1, a w efekcie zwiększyć ilość GLP-1 w organizmie i nasilić jego działanie biologiczne. W wyniku zwiększenia stężenia GIP i GLP-1 inhibitory DPP-4:

- poprawiają wrażliwość komórek  $\beta$  trzustki na glukozę, co skutkuje wydzielaniem większej ilości insuliny pod wpływem glukozy,
- poprawiają wrażliwość komórek  $\alpha$  trzustki na glukozę, co prowadzi do wydzielania glukagonu w ilościach bardziej dostosowanych do stężenia glukozy,
- zwiększają współczynnik insulina-glukagon w czasie hiperglikemii, co przekłada się na mniejsze wytwarzanie glukozy przez wątrobę na czczo i po posiłku, a w konsekwencji na zmniejszenie glikemii.

**Tiazolidynodiony** zmniejszają insulinooporność, aktywując receptor aktywowany proliferatorami peroksy-somów typu  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 2 wykorzystuje się dwa leki z tej grupy: pioglitazon i rozyglitazon. [Moczulski 2010]

Nową grupą leków w leczeniu cukrzycy 2 są **inhibitory glukozowo-sodowego transportera 2 (SGLT-2)**. Transportery te zlokalizowane są w cewkach bliższych nefronu i odpowiadają za resorpcję około 90% glukozy z moczu. Blokada tego układu transportującego prowadzi do glukozurii (obecności glukozy w moczu) i obniżenia glikemii. Poza obniżaniem glikemii inhibitory SGLT-2 powodują też redukcję masy ciała i ciśnienia tętniczego. [Przybylski 2013]

Gdy leczenie skojarzone lekami doustnymi lub lekami doustnymi i agonistami GLP-1 jest nieskuteczne, należy rozpocząć **insulinoterapię**.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Insulina działa anabolicznie, wpływając na gospodarkę węglowodanową, tłuszczową i białkową. Jest jedynym znanym hormonem, który skutecznie obniża stężenie glukozy w surowicy, dlatego jej bezwzględny lub względny niedobór wiąże się z hiperglikemią. Niewątpliwie do ujawnienia się niedoboru insuliny przyczynia się wzrost insulinooporności, jednak u chorych na cukrzycę typu 2 to postępujące pogarszanie się zdolności komórek  $\beta$  trzustki do wydzielania insuliny jest głównym mechanizmem progresji choroby. W zaawansowanych stadiach konieczne jest uzupełnianie tego hormonu. Insulina jest lekiem pierwszego rzutu m.in. w leczeniu cukrzycy typu 1, jednak w przypadku cukrzycy typu 2 wskazania do insulinoterapii są bardziej skomplikowane. Uważa się, że insulinę powinno się włączać do leczenia dopiero, gdy  $HbA_{1c}$  przekroczy 7% mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek leków doustnych.

W Polsce stosuje się właściwie wyłącznie biosyntetyczne insuliny ludzkie i analogi insuliny. Analogi insuliny to peptydy o budowie prawie identycznej z insuliną ludzką. Poddane niewielkim modyfikacjom zmieniającym ich farmakokinetykę zachowują jednak pełne działanie biologiczne. [Moczulski 2010]

**Tabela 5. Rodzaje insuliny ludzkiej i ich analogów [Szczeklik 2013]**

Rodzaj	Preparat	Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
Analogi insuliny szybko działające	aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	lispro	15 min	40-60 min	3-5 h
Insuliny krótko działające	neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
Insuliny średnio długo działające	izofanowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
Analogi insuliny długo działające	detemir	1,5-2 h	3 (4)-14 h	$\leq 24$ h
	glargine	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h

Najszybciej i najkrócej działają szybko działające analogi insuliny ludzkiej. Szybkie wchłanianie pozwala na wstrzykiwanie tuż przed, podczas a nawet po posiłku, natomiast krótki czas działania umożliwia zmniejszenie liczby posiłków. Analogi długo działające dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, co ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii.

W leczeniu cukrzycy typu 2, u osób starszych i mniej sprawnych, często stosowane są mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insuliny z ludzką insuliną izofanową (NPH – ang. *Neutral Protamin Hagedorn*) o pośrednim czasie działania.

**Insulinoterapia prosta** to skojarzone leczenie lekami doustnymi (zwykle metforminą) i insuliną podstawową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem), natomiast **insulinoterapia złożona** opiera się na stosowaniu mieszanek insulinowych i intensywnej insulinoterapii. Stosowanie mieszanek insulinowych jest podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2. **Intensywna insulinoterapia** to metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. [Szczeklik 2013]

### Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem postępującym od dominującej insulinooporności do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek  $\beta$ . Kiedy to nastąpi skuteczne jest wdrożenie (oprócz leków poprawiających insulinooporność) także leków pobudzających wydzielanie insuliny. W przypadku nieskuteczności doustnych leków przeciw cukrzycowych wymagane jest leczenie insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań. [Szczeklik 2013]

### Powikłania

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe.

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. [PTD 2013]

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makroangiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. [Szczeklik 2013]

Tabela 6. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<p><b>Kwasica i śpiączka ketonowa</b> – ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znaczącego niedoboru insuliny. Charakterystyczną cechą jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu.</p>	<p><b>Powikłania oczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retinopatia cukrzycowa</b> – należy do grupy powikłań ocznych. W etiologii choroby podstawowe znaczenie mają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze.</li> <li>• <b>Inne powikłania oczne</b> – w tym: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma oraz jaskra wtórna krwotoczna.</li> </ul>
<p><b>Hipoglikemia polekowa</b> – zmniejszenie glikemii &lt;3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii (częściej w długotrwałej, dobrze wyrównanej cukrzycy typu 1) lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ale gwałtownie się zmniejszyła.</p> <p><u>Podział hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodna – chory sam potrafi ją opanować, przyjmując dodatkowy pokarm, zjadając kostkę cukru lub wypijając słodzony płyn.</li> <li>• Umiarkowana – wymaga pomocy drugiej osoby, która poda dodatkowy pokarm, cukier prosty lub wstrzyknie glukagon.</li> <li>• Ciężka – z utratą przytomności, wymaga hospitalizacji.</li> </ul>	<p><b>Nefropatia cukrzycowa</b> (cukrzycowa choroba nerek) – to czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii.</p> <p>Rozwój nefropatii cukrzycowej zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych. W następstwie działania czynników metabolicznych, hemodynamicznych oraz cytokin i mediatorów zapalenia dochodzi do zmian w błonie podstawowej prowadzących do zmniejszenia jej ładunku ujemnego i zwiększenia porów. Jednocześnie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomórkowego wskutek hiperglikemii. Klinicznym objawem tych nieprawidłowości jest zwiększenie przesączania albuminy, początkowo w postaci mikroalbuminurii a następnie jawnego białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do szkliwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek.</p>
<p><b>Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny</b> – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny, rozwijający się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, zwykle pod wpływem czynnika wywołującego. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem.</p>	<p><b>Neuropatia cukrzycowa</b> – jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Częstość występowania waha się w zależności od badanej populacji od 5 do 100%. Duży rozrzut jest najprawdopodobniej spowodowany małą precyzją metod diagnostycznych.</p> <p>Neuropatia cukrzycowa jest przyczyną silnych dolegliwości, znacząco pogarsza jakość życia chorych i jest uznany czynnikiem ryzyka rozwoju między innymi zespołu stopy cukrzycowej oraz nagłego zgonu. W etiologii neuropatii cukrzycowej największe rolę odgrywa hiperglikemia, uruchamiająca pozostałe mechanizmy patogenetyczne.</p>
<p><b>Kwasica mleczanowa</b> – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy &gt;5 mmol/l, rozwijająca się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy.</p>	<p><b>Zespół stopy cukrzycowej</b> – owrzodzenie lub destrukcja tkanek głębokich stopy u chorych na cukrzycę oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania.</p>
	<p><b>Powikłania makroangiopatyczne</b> – chorych na cukrzycę typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią traktuje się jako obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka.</p> <p>Istotną rolę w rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinooporność oraz dyslipidemia aterogenna.</p> <p><b>Zmiany skórne</b> – występują u 25-30% chorych na cukrzycę. Spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi (glikacja, dyslipidemia) i naczyniowymi (mikroangiopatia) oraz neuropatią (zaburzenia potliwości, świąd, przeczulica).</p> <p><u>Postaci zmian skórnych:</u> zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, tłuszczowate obumieranie skóry, rumieniec cukrzycowy, plamica cukrzycowa, cukrzycowa twardzina obrzękowa, zakażenia skóry, złogi lipidowe, rogowacenie ciemne.</p> <p><b>Zmiany stawowe</b> – przyczynami zmian stawowych w cukrzycy mogą być: nadmierna aktywność czynników wzrostowych i zwiększona przepuszczalność naczyń,</p>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	a przede wszystkim glikacja kolagenu. <b>Postaci zmian stawowych:</b> zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropatia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągną dłoniowego), staw Charcota (neuroartropatia).
	<b>Zmiany kostne</b> – u chorych na cukrzycę dominuje zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy).
	<b>Zaburzenia psychologiczne i psychiczne</b> – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa.

[Źródła: Moczulski 2010, zalecenia PTD 2013]

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwy, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Onglyza (saksagliptyna), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357
Substancja czynna	saksagliptyna (saxagliptin)
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Saksagliptyna jest bardzo silnym 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-krotnego 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.

[Źródło: ChPL Onglyza]

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 05 października 2009 r. (Komisja Europejska, autoryzacja nr EU/1/09/545/009) - terapia dwulekowa [redacted] – terapia trójlekowa
Wnioskowane wskazanie	Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat: jako składnik dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: [redacted]

	<p>[redacted]</p> <p>jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <p>[redacted]</p>
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecana dawka produktu Onglyza to 5 mg, raz na dobę. Tabletek leku Onglyza nie wolno dzielić lub kruszyć. Podczas stosowania leku Onglyza w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	[redacted]
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek lek z grupy peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) w wywiadzie, w tym reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

[Źródło: ChPL Onglyza, EMA, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h545.htm>]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie saksagliptyny do obrotu na terenie USA dn. 31 lipca 2009 r.

[Źródło: FDA]

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

<b>Cena zbytu netto</b>	[redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w aptece na receptę
<b>Poziom odpłatności</b>	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted] - (...).

[Źródło: wniosek o objęcie refundacją]

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

W dniach 23-25 czerwca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
  - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
  - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au>];
  - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
  - Haute Autorité de Santé, HAS [<http://www.has-sante.fr>];
  - Belgian Health Care Knowledge Centre [<http://www.kce.fgov.be>];
  - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz>];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk>];
  - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines>];
  - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
  - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>];
  - Institute for Clinical Systems Improvements, ICSI [[https://www.icsi.org/guidelines\\_\\_more/](https://www.icsi.org/guidelines__more/)];
  - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR [<http://www.ispor.org/>];
  - Health Canada, HC [<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>];
  - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG [<https://www.iqwig.de/>];
  - American Association of Clinical Endocrinologists, AACE [<https://www.aace.com/>];
  - American College of Physicians, ACP [<https://www.acponline.org/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemem cukrzycy:
  - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD [<http://www.cukrzyca.info.pl/>];
  - International Diabetes Federation, IDF [<http://www.idf.org/>];
  - Canadian Diabetes Association, CDA [<http://www.diabetes.ca/>];
  - American Diabetes Association, ADA [<http://www.diabetes.org/>];
  - European Association for the Study of Diabetes, EASD [<http://www.easd.org/>].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 12 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 w tzw. terapii skojarzonej z wykorzystaniem inhibitorów DPP-4. W prawie wszystkich odnalezionych rekomendacjach inhibitory DPP-4 są zalecane w terapii dwulekowej (jednak część wytycznych zaleca stosowanie grupy DPP-4, bez wyszczególnienia poszczególnych leków). Natomiast w terapii trójlekowej dwie rekomendacje w ogóle nie odnoszą się do stosowania leku Onglyza (oraz innych leków z grupy DPP-4). Jedynie francuski Prescrire wydał negatywną opinię co do stosowania gliptyn (inhibitorów DPP-4) zarówno w terapii dwulekowej jak i trójlekowej (patrz tabela 10).

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą:

- metformina (MET) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną
- pochodne sulfonilomocznika (PSM/SUL) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy

- insuliny bazalne w monoterapii:
  - średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH)
  - o długim czasie działania (insulina glargine, insulina detemir)
- leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną
- leki inkretynowe:
  - inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną
  - agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy
- leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę (I $\alpha$ G) – akarboza (ACAR) – w monoterapii (jeżeli chory nie może otrzymywać innego OAD) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy
- agoniści receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – tiazolidynodiony (TZD): pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy.

### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2: inhibitory DPP-4 w terapii skojarzonej**

Kraj / region	Organizacja, rok	Terapia 2-lekowa	Terapia 3-lekowa
		MET lub PSM/SUL + DPP-4	MET + PSM/SUL + DPP-4
Polska	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), 2014	+ DPP-4	+ DPP-4
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011, 2013	+ SIT, VIL	+ SIT
Francja	Haute Autorite de Sante (HAS), 2009, 2014	+ SAX	-
	Prescrire International, 2011, 2013, 2014	- DPP-4	- DPP-4
Dania	Institute for Rational Pharmacotherapy (IRF), 2010, 2013	+ SAX	b.d.
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2010	+ SIT, VIL, SAX	+ SIT, VIL, SAX
Kanada	Canadian Diabetes Association (CDA), 2013	+ SIT, SAX, LIN	+ SIT, SAX, LIN
	Health Canada (HC), 2010	+ SAX	b.d.
Australia	The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), 2014	+ DPP-4	+ DPP-4
Stany Zjednoczone	American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), 2013	+ DPP-4	+ DPP-4
Międzynarodowe	International Diabetes Federation (IDF), 2012	+ DPP-4	+ DPP-4

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

	American Diabetes Association ( <b>ADA</b> ) + European Association for the Study of Diabetes ( <b>EASD</b> ), 2012	+ SIT, VIL, SAX, LIN, ALO	+ SIT, VIL, SAX, LIN, ALO
--	--	---------------------------	---------------------------

DPP-4 – inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV: SIT – sitagliptyna, VIL – wildagliptyna, SAX – saksagliptyna, LIN – linagliptyna, ALO – alogliptyna

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych w dwu- i trójlekowej terapii dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek</b> [Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii]</p>	<p>„Inne grupy doustnych leków hipoglikemizujących lub insulino-terapia.”</p>	<p>„Dla pierwszego wskazania zastąpi stosowanie pochodnych sulfonilomocznika. Dla drugiego i trzeciego opóźni włączanie insuliny.”</p>	<p>„Doustne leki hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika, metformina. Insulina.”</p>	<p>„Wszystkie grupy leków hipoglikemizujących mają określoną skuteczność. Nie można mówić o najskuteczniejszej terapii ponieważ każda z nich zajmuje inne miejsce w algorytmie leczenia cukrzycy.”</p>	<p>„Wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego stosowanie DPP-4 inhibitorów jest rekomendowane jako jedna z opcji we wskazaniach podanych we wniosku.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Maciej T. Małecki</b> [Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii]</p>	<p>„Przy terapii jednolekowej za pomocą metforminy najczęściej stosowanym kolejnym preparatem jest pochodna sulfonilomocznika. Rzadziej insulina, pochodna tiazolidonodionowa lub akarboza. Przy terapii dwulekowej za pomocą metforminy i pochodnej sulfonilomocznika najczęściej stosowanym kolejnym preparatem jest insulina, rzadziej pochodna tiazolidonodionowa.”</p>	<p>„Zgodnie z informacją wskazaną w poprzednim punkcie przy intensyfikacji terapii jednolekowej zastąpiona zostanie najczęściej terapia pochodną sulfonilomocznika, zaś przy leczeniu dwulekowym - insulina.”</p>	<p>„Przy rozpatrywaniu jedynie bezpośrednio ponoszonych przez płatnika kosztów terapia pochodnymi sulfonilomocznika i insulina są tańszą alternatywą niż DPP-4 inhibitory, w tym saksagliptyna. Przy uwzględnieniu jednak dodatkowo ponoszonych kosztów, w szczególności hospitalizacji z powodu niedocukrzeń, konieczności zwiększonego zużycia pasków do glukometrów, różnica w kosztach ulega wyraźnemu zmniejszeniu.”</p>	<p>„Istnieje szereg badań klinicznych, w tym także meta-analiz opartych na przeglądach systematycznych, które pokazują zbliżoną efektywność pochodnych SU i inhibitorów DPP-4, w tym saksagliptyny. Na korzyść DPP-4 inhibitorów przemawia jednak – przy zbliżonym potencjale hipoglikemizującym – brak ryzyka niedocukrzeń oraz narastania masy ciała, które towarzyszą terapii pochodnymi sulfonilomocznika. Terapia insuliną jest najbardziej efektywnym postępowaniem hipoglikemizującym w diabetologii, jednak jej wdrożenie wiąże się z podobnymi działaniami ubocznymi jak przy terapii SU. Leczenie insuliną wiąże się też z pogorszeniem jakości życia, co związane jest z lękiem przed</p>	<p>„Wytyczne w tym zakresie w Polsce formułują „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę” opublikowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w roku 2014 (suplement Diabetologii Klinicznej). Pochodne DPP-4, w tym saksagliptyna, są w nich rekomendowane zgodnie ze wskazaniem w niniejszym formularzu głównie (choć nie wyłącznie) w terapii dwu- lub trójlekowej w cukrzycy typu 2. Alternatywę stanowią inne leki doustne, agoniści GLP-1 lub (przy intensyfikacji terapii dwulekowej) insulina.”</p>

				hipoglikemiami, koniecznością wykonywania iniekcji podskórnych oraz zwiększoną liczbą pomiarów samokontroli glukometrycznej.”	
--	--	--	--	---	--

[Źródło: opinie ekspertów]

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

	Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego



---

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniu 02.06.2014 r. w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa saksagliptyny lub grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z dowolnym komparatorem. W jego wyniku nie odnaleziono innych, poza włączonymi do analizy, publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną saksagliptyny w cukrzycy typu 2

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Aroda 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> Amylin Pharmaceuticals, Inc oraz Eli Lilly and Company	<b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej agonistów receptora GLP-1 w porównaniu do inhibitorów DPP-4; ułatwienie wnioskowania na temat terapii inkretynowych. <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1.01.1990 – 30.06.2011;	<b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2 <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>agoniści receptora GLP-1</li> <li>inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA <sub>1c</sub> jako pierwszorzędkowy punkt końcowy <b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: Medline, Embase, Biosis i Biosis Trials; włączano RCT, długość obserwacji 12-52 tyg., liczba chorych < 10 w każdym ramieniu	<b>Włączone badania:</b> 80 publikacji, z których 73 to RCT III fazy, w tym 7 badań dla SAX <b>Kluczowe wyniki:</b> SAX: zmiana HbA <sub>1c</sub> (%): -0,68 [-0,78; -0,57] zmiana FPG (mmol/l): -0,72 [-0,95; -0,50] zmiana masy ciała (kg): -0,64 [-1,11; -0,16] <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Stosowanie wszystkich ocenianych w badaniu leków inkretynowych było związane z redukcją HbA <sub>1c</sub> i FPG w porównaniu z wartością początkową. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań dedykowanych ocenie efektywności agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów DPP-4.
<b>Craddy 2014</b> <u>Źródła finansowania:</u> Takeda Pharmaceuticals International GmbH	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 30.11.2012;	<b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii, otrzymujący jakiegokolwiek leczenie antydiabetyczne <b>Interwencja:</b> inhibitory DPP-4 (w tym SAX), agoniści receptora GLP-1, inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2, pioglitazon w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej <b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA <sub>1c</sub> , zmiana FPG, zmiana stężenia cholesterolu, zmiana masy ciała, hipoglikemia, zdarzenia niepożądane <b>Metodyka:</b> przeszukano bazy Medline, Embase, Biosis, Cochrane, NHS Economic Evaluation Database, Health Economic Evaluation Databases; włączano RCT, analizy ekonomiczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy	<b>Włączone badania:</b> 85 publikacji (83 RCT), tym 8 badań dla SAX <b>Kluczowe wyniki:</b> <u>SAX + MET vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,585 [-0,76; -0,41], wynik na korzyść SAX</li> <li>chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7%: OR: 2,272 [95%CI: 1,69; 3,03], wynik na korzyść SAX</li> <li>hipoglikemia OR: 0,950 [95%CI: 0,54; 1,66]</li> </ul> <u>SAX + SUL vs komparator:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,720 [-1,22; -0,22], wynik na korzyść SAX</li> <li>zmiana masy ciała (kg): -0,700 [-1,62; -0,22]</li> <li>chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7%: OR: 3,021 [95%CI 1,81; 5,04], wynik na korzyść SAX</li> <li>hipoglikemia: OR: 1,523 [95%CI: 0,90; 2,58]</li> </ul> <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Przeprowadzona metaanaliza sieciowa wykazała zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4 w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej.
<b>Fass 2013</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł	<b>Cel:</b> ocena skuteczności inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z MET <b>Synteza wyników:</b>	<b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2 <b>Interwencja:</b> inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w skojarzeniu z MET	<b>Włączone badania:</b> 15 badań, w tym 2 badania dla SAX <b>Kluczowe wyniki:</b> <u>SAX vs GPZ:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): 0,06 [0,05; 0,16]</li> </ul>

finansowania	jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 10.2012;	<b>Punkty końcowe:</b> b.d. <b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: Medline, PubMed, Embase, International Pharmaceutical Abstract; włączano badania III fazy, oceniające stosowanie inhibitorów DPP-4 w skojarzenia z MET	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (%): 42,6 vs 47,8, p=ns</li> <li>• zmiana FPG (mg/dl): -9 vs -16, p=ns</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -1,1 vs 1,1, p&lt;0,0001</li> <li>• hipoglikemia (%): 3,0 vs 36,3</li> <li>• zapalenie nosogardzieli (%): 9,6 vs 8,6</li> <li>• biegunka (%): 5,1 vs 3,7</li> </ul> <b>SAX vs PLC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (%): 43,5 vs 16,6, p≤0,0001</li> <li>• zmiana FPG (mg/dl): 22,0 vs 1,2, p≤0,0001</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -0,87 vs -0,92, p=ns</li> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie (%): 74,3 vs 64,8</li> </ul> <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z MET jest dobrze tolerowane i związane z ograniczonym występowaniem hipoglikemii.
<b>Gerrald 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> Drug Effectiveness Review Project (DERP)	<b>Cel:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa SAX i SIT w porównaniu z placebo i innymi lekami hipoglikemizującymi. <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 3.02.2011;	<b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2 <b>Interwencja:</b> SAX lub SIT w porównaniu z PLC i innymi lekami hipoglikemizującymi <b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA <sub>1c</sub> , zmiana masy ciała, zmiana stężenia lipidów <b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: Medline, Embase, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts; włączano RCT, długość obserwacji > 12 tygodni;	<b>Włączone badania:</b> 23 badań (26 publikacji), w tym 6 badań dla SAX (SAX podawana w dawce 2,5 mg lub 5 mg) <b>Kluczowe wyniki:</b> <u>zmiana HbA<sub>1c</sub> (%):</u> SAX vs. PLC: -0,71 [0,81; -0,61] SAX vs. SIT: -0,09 [-0,01; 0,20] <u>zmiana masy ciała (kg):</u> SAX vs. PLC (średnia różnica między grupami): -0,8; -1,3 kg w monoterapii; 0,5 kg w skojarzeniu z TZD SAX vs. SIT: MD: -0,4 vs. -0,4 <u>zmiana stężenia lipidów:</u> SAX vs. PLC: wyniki przedstawione tylko w jednym badaniu – brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami stosowanymi jako dodatkowa terapia dla TZD <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> SAX i SIT wykazują podobną, umiarkowaną skuteczność w redukcji HbA <sub>1c</sub> względem placebo oraz nie zwiększają ryzyka hipoglikemii, jeśli nie są podawane w skojarzeniu z innymi substancjami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami SAX i SIT w 1 dostępnym badaniu porównawczym typu <i>head-to-head</i> .
<b>Gossen 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych	<b>Cel:</b> ocena długoterminowego bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa	<b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2 <b>Interwencja:</b> inhibitory DPP-4 (w tym SAX) <b>Punkty końcowe:</b> ocena bezpieczeństwa <b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: Medline,	<b>Włączone badania:</b> 67 badań (82 publikacje) w tym 8 dla SAX <b>Kluczowe wyniki:</b> <u>SAX vs PLC:</u> Zdarzenia niepożądane łącznie: RR: 1,04 [95%CI: 0,99; 1,10] Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie: RR: 1,04 [95%CI: 0,79; 1,39]

	<p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 17.10.2011;</p>	<p>Springer, Wiley; włączano RCT, długość obserwacji <math>\geq</math> 18 tyg.</p>	<p>Przerwanie leczenia: RR: 1,35 [95% CI:0,90; 2,03] <u>SAX vs SIT:</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia skóry i tkanki podskórnej RR: 0,40 [95%CI: 0,18; 0,89]</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Inhibitory DPP-4 stanowią bezpieczną opcję terapeutyczną dla chorych z cukrzycą typu 2. W przypadku leczenia skojarzonego z SUL lub insuliną, obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii dla SIT i linagliptyny, SAX i wildagliptyna wydają się bezpieczniejsze.</p> </p>
<p><b>Karagiannis 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak wsparcia finansowego z zewnętrznych, publicznych, prywatnych organizacji lub agencji <i>non-profit</i></p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z MET w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MET <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od 1980 do 15.03.2011;</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2 <b>Interwencja:</b> inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z MET w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MET <b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA<sub>1c</sub> <b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: Medline, Embase, Cochrane Library, materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych, strony internetowe producentów leków; włączano RCT, długość obserwacji &gt; 12 tygodni;</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 27 publikacji (15 badań, w tym 3 badania dla SAX) <b>Kluczowe wyniki:</b> SAX vs MET (Jadzinsky 2009/Pfutzner 2011*):  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): 0,24 [0,03; 0,45]</li> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% RR: 1,39 [95%CI: 1,09; 1,77]</li> <li>• hipoglikemia RR: 0,2 [95%CI: 0,01; 4,06]</li> </ul> <p><u>SAX vs MET (Rosenstock 2009):</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,48 [-0,95; -0,01]</li> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (RR: 0,76 [95%CI: 0,46; 1,27])</li> </ul> <p><u>SAX + MET vs GPZ + MET (Goke 2010):</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): 0,09 [-0,02; 0,20]</li> <li>• chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub> &lt;7%: RR: 1,12 [95%CI: 0,95; 1,33]</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -2,20 [-2,67; -1,73]</li> <li>• hipoglikemia (RR: 0,01 [95%CI: 0; 0,21])</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Brak dedykowanych wniosków dla SAX. U chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii podczas monoterapii MET, inhibitory DPP-4 mogą powodować obniżenie HbA<sub>1c</sub> zbliżone do obserwowanych dla SUL i pioglitazonu, przy jednoczesnym neutralnym wpływie na masę ciała.</p> </p></p></p>
<p><b>Liu 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> ocena dostępnych informacji na temat leków antydiabetycznych w skojarzeniu z metforminą względem zmiany w poziomie hemoglobiny glikowanej, ryzyka hipoglikemii i masy ciała. <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 12.2011;</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2 <b>Interwencja:</b> leki przeciwcukrzycowe w porównaniu z placebo lub lekami przeciwcukrzycowymi z innej grupy terapeutycznej w skojarzeniu z metforminą <b>Punkty końcowe:</b> zmiana HbA<sub>1c</sub> <b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials; włączano RCT, długość obserwacji od 12 do 52 tyg.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 39 badań, w tym 3 dla SAX <b>Kluczowe wyniki:</b> SAX + MET vs GPZ + MET (Goke 2010):  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,74 vs -0,80</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -1,1 vs 1,1</li> <li>• hipoglikemia (%): 3,0 vs 36,3</li> </ul> <p><u>SAX + MET vs PLC + MET (DeFronzo 2009):</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,69 vs -0,13</li> <li>• zmiana masy ciała (kg): -0,87 vs -0,92</li> <li>• hipoglikemia (%): 0,5 vs 0,6</li> </ul> <p><u>SAX + MET vs PLC + MET (Yang 2011):</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,78 vs -0,37</li> </ul> </p> </p></p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała (kg): -1,05 vs -0,97</li> <li>hipoglikemia (%): 1,4 vs 1,4</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Brak dedykowanych wyników dla SAX ani inhibitorów DPP-4.</p>
<p><b>Monami 2013</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4, wpływ na częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 1.03.2012;</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p><b>Interwencja:</b> inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z PLC lub innymi lekami (doustnymi lub insuliną)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane</p> <p><b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: Medline i Embase; włączono RCT, długość obserwacji <math>\geq</math> 24 tyg.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 70 badań, w tym 13 badań dla SAX</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> <u>SAX vs komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe: OR: 0,67 [95%CI: 0,45; 0,99], p=0,047, wynik na korzyść SAX</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Leczenie inhibitorami DPP-4 zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2.</p>
<p><b>Monami 2014</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4, wpływ na częstość występowania zapalenia trzustki</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 1.03.2013;</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p><b>Interwencja:</b> inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z PLC lub innymi lekami (doustnymi lub insuliną)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zapalenie trzustki</p> <p><b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials; włączano: RCT, długość obserwacji <math>\geq</math> 12 tyg.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 129 badań, w tym 14 badań dla SAX</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> <u>SAX vs komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie trzustki (OR [95%CI]): 0,41 [0,09; 1,87], p=0,25, wynik nieistotny statystycznie</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Wyniki metaanalizy nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas stosowania inhibitorów DPP-4.</p>
<p><b>Zhang 2014</b> <u>Źródła finansowania:</u> Centers for Disease Control and Prevention oraz the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności inhibitorów DPP-4 w porównaniu z SUL</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 30.06.2013;</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p><b>Interwencja:</b> inhibitory DPP-4 (w tym SAX) w porównaniu z SUL</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> b.d.</p> <p><b>Metodyka:</b> przeszukano bazy: Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials; włączano RCT, długość obserwacji <math>\geq</math> 18 tygodni</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 12 badań, w tym 1 badanie dla SAX</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> <u>SAX + MET vs GPZ + MET:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> (%): -0,06 [-0,0654; -0,0546], wynik na korzyść SAX</li> <li>chorzy osiągający HbA<sub>1c</sub>&lt;7% (OR [95%CI]): 1,04 [0,73; 1,48], p=ns</li> <li>zmiana FPG: 0,89 [0,85; 0,93], wynik na niekorzyść SAX</li> <li>zmiana masy ciała: -2,8 [-2,82; -2,77], wynik na korzyść SAX</li> <li>hipoglikemia OR: 0,06 [95%CI: 0,03; 0,10], wynik na korzyść SAX</li> <li>zdarzenia niepożądane łącznie OR: 0,77 [95%CI: 0,57; 1,03], p=ns</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Pomimo, iż stosowanie inhibitorów DPP-4 wydaje się być mniej skuteczne niż stosowanie SUL (nie obserwowano dla SAX), to ich stosowanie związane jest z korzystnym wpływem na masę ciała, epizody hipoglikemii oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie.</p>

### 3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

#### 3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

##### 3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*

[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]

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z cukrzycą typu 2: [redacted]	-	Zgodne z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	saksagliptyna (Onglyza®) w dawce 5 mg/d, zgodnej z ChPL.	-	-
Komparatory*	[redacted]	-	[redacted]
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: - HbA <sub>1c</sub> (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana względem wartości początkowych); - zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG); - zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG); - zmiana masy ciała. Ocena bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii, - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, - ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.	-	-
Typ badań	- prospektywne, - z randomizacją; - z grupą kontrolną; - z okresem stosowania terapii ≥ 12 tyg.	- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków); - doniesienia konferencyjne; - badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; - badania porównujące różne dawki tego samego leku; - badania przeprowadzone w	-

		subpopulacjach chorych;	
<b>Inne kryteria</b>	- publikacje w języku: angielskim, polskim, niemieckim, francuskim - liczebność populacji > 30 dla badań włączonych do [redacted]	-	-

\* w przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocenę efektywności klinicznej saksagliptyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, oparto na wynikach randomizowanych badań klinicznych. [redacted]

[redacted]

Szczegółowy opis metodologii wymienionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

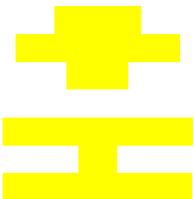
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1256 517 1760 715"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> <p>[Redacted]</p>																	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>																

	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1256 646 1758 842"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>																

	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
--	------------	--	------------	------------

	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
---	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------



#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy



#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza wyników w analizie przedłożonej przez wnioskodawcę jest wystarczająco przejrzysta i czytelna. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

Kryteria włączenia do analizowanych publikacji tworzą względnie jednolity profil kliniczny pacjentów biorących udział w badaniach, co stanowi podstawę do wyciągnięcia spójnych wniosków z przeprowadzonych porównań.



Porównując analizowane technologie autorzy badania prezentowali wyniki dla zmiennych ciągłych w formie średniej różnicy (MD), natomiast dla zmiennych dychotomicznych – w formie ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadkach, gdy wyniki uzyskały poziom istotności statystycznej, prezentowano również parametr NNT/NNH (ang. *Number Needed to Treat/ Number Needed to Harm*). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH został obliczony jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach.

[Redacted text block]

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy skuteczności klinicznej saksagliptyny (w terapii dwu- lub trójlekowej) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2,

[Redacted text block]

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

[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]		[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 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 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 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]
[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]

<sup>1</sup> [Redacted footnote text]

[Redacted text]

[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]
[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]	[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

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

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

[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]	[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]

[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]	[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]	[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]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**Informacje pochodzące z ChPL produktu leczniczego Onglyza**

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii pochodzą z sześciu randomizowanych badań klinicznych, w których brało udział 4 148 pacjentów z cukrzycą typu 2. Wśród nich 3 021 poddawanych było leczeniu saksagliptyną. W analizie łącznej, ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną w dawce 5 mg była zbliżona do grupy 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 zostały podane analizie zgodnie z systematyką układową i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako bardzo częsta (≥1/10), czę-

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

sta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt częsta ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadka ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadka ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą oraz w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika. Pominięto natomiast wyniki przedstawione w ChPL Onglyza, dotyczące bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z tiazolidynodionem.

**Tabela 27. Częstość działań niepożądanych w zależności od stosowanego sposobu leczenia (ChPL Onglyza)**

Działania niepożądane	Leczenie saksagliptyną i metforminą	Leczenie saksagliptyną i sulfonilomocznikiem
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	często	często
Zakażenia układu moczowego	często	często
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	często	często
Zakażenia zatok nosa	często	często
Zakażenia nosa i gardła	często	często
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Hipoglikemia	-	bardzo często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Bóle głowy	często	często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Wymioty	często	często

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez Wnioskodawcę



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

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2






w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

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


### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Autorzy analizy Wnioskodawcy opisali w przedłożonej AW jeden komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna). Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) ostrzega przed ryzykiem wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania saksagliptyny, a także zwraca uwagę na zgłaszanie ostrego zapalenia trzustki i ciężkich reakcji nadwrażliwości przez chorych stosujących saksagliptynę po wprowadzeniu leku do obrotu.

W wyniku przeglądu stron internetowych polskich i zagranicznych instytucji odpowiedzialnych za gospodarkę lekową, analitycy AOTM zidentyfikowali dwa dodatkowe komunikaty bezpieczeństwa, nie włączone do AW wnioskodawcy (przed uzupełnieniem analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).

Komunikat z dnia 01.03.2012 r. zamieszczony na stronie internetowej URPL zwraca uwagę na przeciwwskazanie do stosowania saksagliptyny wśród pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie, włączając reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy, które wystąpiły w związku ze stosowaniem saksagliptyny lub jakiegokolwiek innego leku z grupy inhibitorów

DPP-4. W przypadku podejrzenia wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na saksagliptynę, należy zaprzestać jej stosowania. Ponadto, w odniesieniu do zapalenia trzustki zwrócono uwagę na konieczność poinformowania pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki w postaci długotrwałego, silnego bólu brzucha. Jeśli występuje podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania saksagliptyny.

Komunikat FDA z dnia 11.02.2014 r. zwraca uwagę na istnienie możliwości związku leczenia saksagliptyną (produkt leczniczy Onglyza lub Kombiglyze XR) z niewydolnością serca. Podejrzenia oparte zostały na badaniu opublikowanym w the New England Journal of Medicine, w którym raportowano zwiększony wskaźnik hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie leczonej saksagliptyną w porównaniu do pacjentów w grupie placebo. Mimo tego nie ma przeciwwskazań do stosowania saksagliptyny, preskrypcja leku powinna obowiązywać zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi na ulotce leku. FDA przypomina o konieczności raportowania działań niepożądanych związanych z leczeniem saksagliptyną.

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

[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]	[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]	[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]

**Podsumowanie analizy bezpieczeństwa:**

[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]



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 32. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><b>Grzeszczak 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Bristol Myers Squibb / AstraZeneca</p>	Polska	Saksagliptyna vs insulina NPH	<p>Analiza kosztów-użyteczności.</p> <p>Zastosowano model Cardiff Diabetes Model.</p> <p>Pacjenci po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia. Perspektywa płatnika publicznego, 40-letni horyzont czasowy, jedynie koszty bezpośrednie medyczne.</p>	<p><b>SAX+MET</b> (po nieskuteczności MET) vs <b>MET+insulina:</b> QALYG – 0,13; ICUR – 27 454 PLN/QALY.</p> <p><b>SAX+SUL</b> (po nieskuteczności SUL) vs <b>SUL+insulina:</b> QALYG – 0,14; ICUR – 24 663 PLN/QALY.</p> <p>Według autorów badania saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika może stanowić kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną w porównaniu do stosowania insuliny w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia I linią w Polsce.</p>
<p><b>Nita 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Bristol Myers Squibb</p>	Brazylia	Saksagliptyna vs rozyglitazon, pioglitazon	<p>Analiza kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.</p> <p>Pacjenci po nieskuteczności metforminy. Perspektywa płatnika publicznego, jedynie bezpośrednie koszty medyczne.</p>	<p><b>SAX+MET:</b> koszt – 44 000 PLN <b>Pioglitazon+MET:</b> koszt – 49 324 PLN <b>Rozyglitazon+MET:</b> koszt – 49 163 PLN</p> <p><b>SAX+MET vs PIO+MET:</b> QALYG – 0,13; LYG – 0,01; <b>SAX+MET vs ROZ+MET:</b> QALYG – 0,14; LYG – 0,02;</p> <p>Na podstawie powyższych wartości można stwierdzić, że terapia SAX+MET dominuje nad terapiami PIO+MET oraz ROZ+MET.</p>

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Erhardt 2012</b>  <u>Źródła finansowania:</u> Bristol Myers Squibb / AstraZeneca	Niemcy	Saksagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika	Analiza kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności.  Pacjenci po nieskuteczności pierwszej linii leczenia. Perspektywa płatnika publicznego, 40-letni horyzont czasowy, jedynie bezpośrednie koszty medyczne.	<b>SAX+MET vs SUL+MET:</b> QALYG – 0,12; LYG – 0,01; ICUR – 58 183 PLN/QALY; ICER – 1 010 279 PLN/LYG.
<b>Granstrom 2012</b>  <u>Źródła finansowania:</u> Bristol Myers Squibb / AstraZeneca	Szwecja	Saksagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika	Analiza kosztów-żyteczności. Zastosowano model Cardiff.  Pacjenci po nieskuteczności metforminy. Dożywni horyzont czasowy, brak danych o perspektywie, jedynie bezpośrednie koszty medyczne.	<b>SAX+MET vs SUL+MET:</b> QALYG – 0,10; ICUR – 42 856 PLN/QALY.
<b>Elgart 2013</b>  <u>Źródła finansowania:</u> Bristol Myers Squibb	Argentyna	Saksagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika	Analiza kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności. Zastosowano model Cardiff.  Pacjenci po nieskuteczności metforminy. Perspektywa płatnika publicznego, 20-letni horyzont czasowy, jedynie bezpośrednie koszty medyczne.	<b>SAX+MET vs SUL+MET:</b> QALYG – 0,22; LYG – 0,08; ICUR – 22 327 PLN/QALY; ICER – 62 040 PLN/LYG.
<b>Bergenheim 2012</b>  <u>Źródła finansowania:</u> AstraZeneca	USA	Saksagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika	Analiza kosztów-żyteczności. Zastosowano model Cardiff.  Pacjenci po nieskuteczności metforminy. Perspektywa płatnika publicznego, 5-letni oraz 40-letni horyzont czasowy, jedynie bezpośrednie koszty medyczne.	<b>SAX+MET vs SUL+MET:</b> <b>5-letni horyzont czasowy</b> QALYG – 0,53; ICUR – 40 470 PLN/QALY. <b>40-letni horyzont czasowy</b> QALYG – 2,64 PLN/QALY; ICUR – 3 170 PLN/QALY.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztów-żyteczności stosowania produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z:



##### Technika analityczna

Wykorzystaną techniką analityczną była analiza użyteczności kosztów.

### Populacja

[Redacted]

- [Redacted]

### Porównywane technologie

**Interwencja** - Onglyza (saksagliptyna) jako składnik:

[Redacted]

- [Redacted]

### Komparator:

[Redacted]

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

### Horyzont czasowy

Analiza przeprowadzona została w [Redacted] horyzoncie czasowym, co odpowiada horyzontowi dożywności.

### Dyskontowanie

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### Koszty

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika.

[Redacted]

Obwieszczenia MZ i danych wnioskodawcy. W kosztach tych poza zakupem substancji czynnych

[Redacted]

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich

Dawkowanie leków dla poszczególnych terapii przyjęto w oparciu o następujące badania kliniczne:

[Redacted text]

W przypadku leków obecnie refundowanych w leczeniu cukrzycy (gliklazyd, glipizyd, glimepiryd, metformina, insuliny) ich koszty jednostkowe przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. ([http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/42/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/42/akt.pdf)) z uwzględnieniem udziału poszczególnych preparatów w rynku według danych sprzedażowych NFZ

[Redacted text]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leków przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy.

**Tabela 33. Koszty leków przyjęte przez autorów analizy wnioskodawcy**

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

[Redacted text]

Przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy koszty jednostkowe są aktualne na dzień przekazywania AWA.

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]



w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

W poniższej tabeli zebrano łączne roczne koszty poszczególnych terapii.

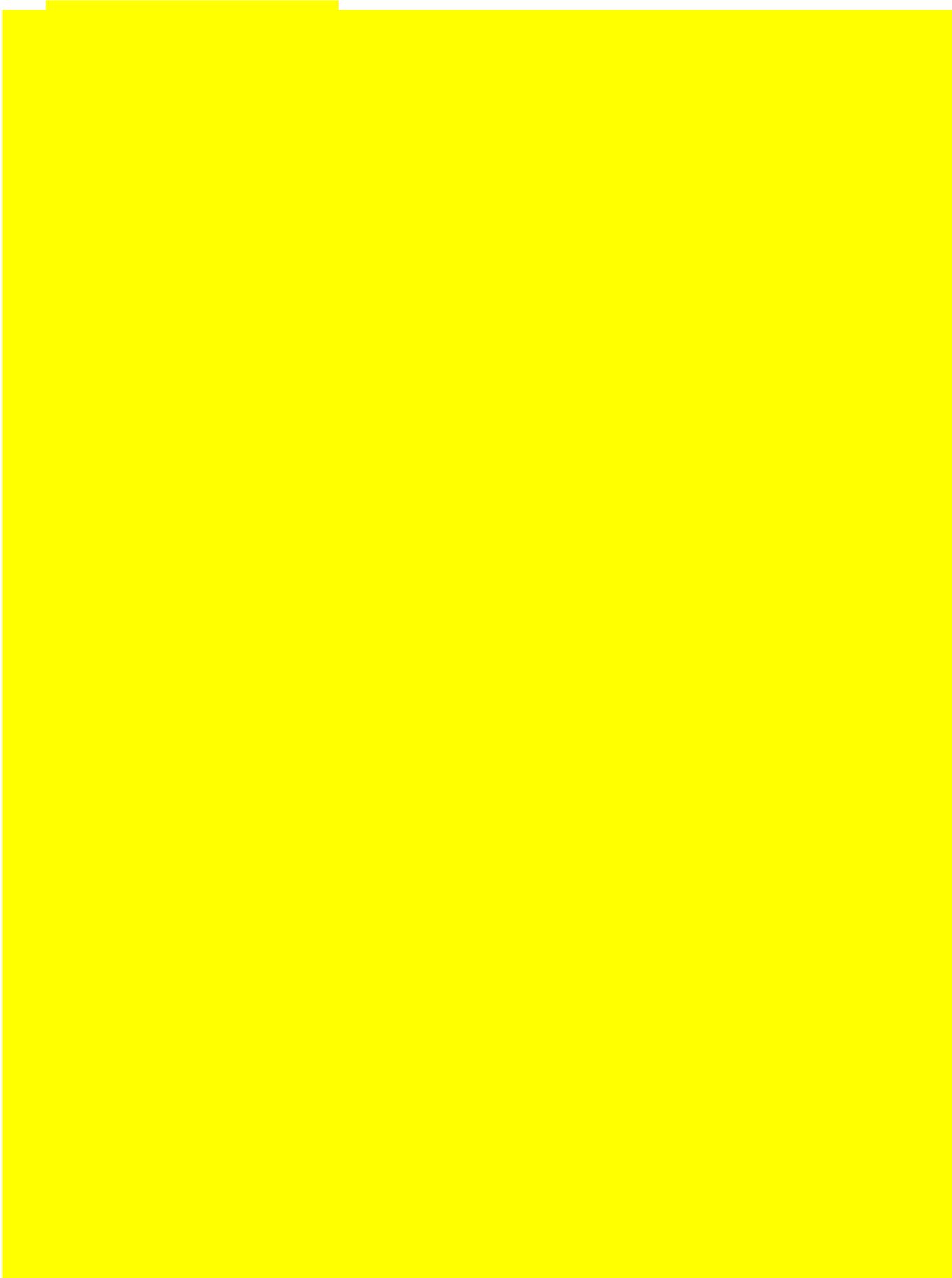
**Tabela 37. Roczne koszty poszczególnych terapii**

Terapia	Terapia 1			Terapia 2		Terapia 3	
	Wzrost	Waga	CI	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Terapia 1	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 2	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 3	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 4	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 5	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 6	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 7	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 8	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 9	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 10	1	1	1	1	1	1	1
Terapia 11							
Terapia 12	1	1	1	1	1	1	1

**Model**



Na poniższym schemacie przedstawiono strukturę modelu wykorzystanego przez autorów wnioskodawcy.



Wyjściowa populacja pacjentów zostaje wygenerowana według odpowiednich czynników demograficznych i profilu czynników ryzyka dla pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie badań klinicznych.

Każdy chory z wygenerowanej kohorty przechodzi przez model

W przypadku zdarzenia śmiertelnego wszystkie koszty, liczba lat życia oraz jakość życia są kumulowane i następuje zakończenie symulacji dla tego chorego. Następnie wybierana jest kolejna osoba i proces rozpoczyna się od początku.

(patrz wyżej).



Odpowiedni koszt przypisany do zdarzenia jest łączony z innymi kosztami związanymi z powikłaniami, leczeniem i trwaniem terapii. Proces symulacji jest powtarzany do momentu zakończenia wszystkich cykli. Następnie proces ten rozpoczyna się dla kolejnego chorego. Gdy wszyscy chorzy zakończą symulację, proces zostaje zakończony i gromadzone są wszystkie zbiorcze statystyki. Model jest uruchamiany dwukrotnie przy użyciu dokładnie tej samej kohorty pacjentów, ale z zastosowaniem odpowiednich efektów leczenia raz dla komparatora i raz dla saksagliptyny.

Wyniki analizy raportowano w postaci liczby zdarzeń klinicznych w tym czasie, liczby lat życia, QALY oraz kosztu całkowitego. Ostateczne wyniki są prezentowane osobno dla każdej strategii leczenia i pokazują zdarzenia łącznie, zdarzenia, których uniknięto, całkowite koszty i wyniki analizy kosztów-efektywności. Oczekiwane średnie koszty i wyniki zdrowotne dla obu strategii terapeutycznych są przedstawiane za pomocą inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).



Tablice życia dla populacji

Polski przyjęto zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2012.

Liczba QALY w modelu jest oparta na założeniu, że każdy pacjent ma początkowo (przed wystąpieniem powikłań) określony poziom użyteczności, który zmniejsza się wraz z wiekiem.



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

Głównym parametrem skuteczności w modelu jest [Redacted] różniący się pomiędzy analizowanymi terapiami. Analizowane terapie mogą mieć również wpływ na różne inne czynniki ryzyka, [Redacted]. Wartości parametrów, dotyczące pierwszego roku leczenia, przypisano dla analizowanych terapii w oparciu o poszczególne badania kliniczne.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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]

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2



[Redacted text block]

Głównym parametrem bezpieczeństwa terapii jest [Redacted] Dane przyjęte z odpowiednich badań klinicznych (jak wyżej), [Redacted] wraz ze źródłami przedstawiono w poniższej tabeli ( [Redacted]

[Redacted text block]

Przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zwalidowane zostały również zmienne wyjściowe. Zmienne wyjściowe zostały porównane z opublikowanymi wynikami dla podobnych populacji i interwencji. Przedstawienie wyników i porównanie ich do danych z modeli przemawia za wiarygodnością modelu i stawia go na równi z innymi stosowanymi rozwiązaniami. Został on również przedstawiony na czwartym spotkaniu

**h** **g**

**Analiza wrażliwości**

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną analizę wrażliwości, w postaci analiz jednokierunkowych mających na celu oszacowania parametrów mających największy wpływ na wyniki analizy. Dodatkowo przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości w celu łącznej oceny niepewnych parametrów.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wraz z wartościami przyjętymi w analizie podstawowej oraz poszczególnych analizach jednokierunkowych.

**Tabela 43. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości**

Parametr	Wartość parametru – Sc. podstawowy (BC)	Wartość parametru – analiza wrażliwości
dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów
horyzont czasowy		
utrata użyteczności związana z BMI		
skuteczność (HbA <sub>1c</sub> i masa ciała) i bezpieczeństwo (hipoglikemia objawowa) porównywanych terapii		
wartość docelowa HbA <sub>1c</sub>		

Oprócz powyższych parametrów analizowano również koszty powikłań i komparatorów, poniższe tabele przedstawiają rozpatrywane wartości.

**Tabela 44. Koszty powikłań testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości**

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		

Tabela 45. Koszty w ramieniu komparatora (koszty całego ramienia) testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

[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]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Według analizy wnioskodawcy:

„(...) Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.”

[redacted]

[redacted]

[redacted]



#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK / ?	Według publikacji Niewada 2012 koszty pośrednie związane z cukrzycą mogą stanowić do 45% całkowitych kosztów związanych z tym schorzeniem, jednak autorzy zwracają uwagę na brak wiarygodnych danych związanych z utratą produktywności oraz zaawansowanym wiekiem chorych dlatego pominięto przeprowadzenie analizy w perspektywie społecznej.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / ?	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK / ?	



[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]



4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

**Wielokierunkowa analiza probablistyczna:**

**Jednokierunkowa analiza deterministyczna:**

**Wielokierunkowa analiza probablistyczna:**

[Redacted text]

[Redacted text]

**Jednokierunkowa analiza deterministyczna:**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Wielokierunkowa analiza probabilistyczna:**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text];

[Redacted text]

**Jednokierunkowa analiza deterministyczna:**

[Redacted text]

[Redacted text]

**4.5.4. Obliczenia własne Agencji**

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

**4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej**

Celem analizy była ocena użyteczności kosztów stosowania produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Wykorzystaną techniką analityczną była analiza użyteczności kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent) [Redacted text]

Ocenianą technologią była Onglyza (saksagliptyna) jako składnik:

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item];
- [Redacted list item]

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika.

[Redacted text block]

Obwieszczenia MZ i danych wnioskodawcy. W kosztach tych poza zakupem substancji czynnych

[Redacted text block]. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

[Redacted text block]

**Wyniki:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **111 381 PLN**, **cena progowa** zbytu netto produktu leczniczego Onglyza, 30 tabl., 5 mg wynosi odpowiednio dla porównania:

[Redacted text block]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 u dorosłych, w skojarzeniu z:

[Redacted text]

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent - [Redacted text])

#### Horyzont czasowy

[Redacted text]

#### Populacja

[Redacted text]

Autorzy BIA wnioskodawcy uznali, że [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo sposób szacowania populacji docelowej przez autorów BIA wnioskodawcy.

Tabela 56. Dane wykorzystane do szacowanie wielkości populacji docelowej

[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]

**Wariant epidemiologiczny (dodatkowy)**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Rozpatrywane scenariusze**

Scenariusz istniejący – [redacted].

Scenariusz nowy – [redacted].

W poniższej tabeli przedstawiono założenia poszczególnych scenariuszy.

**Tabela 57. Założenia scenariusza istniejącego i nowego**

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Udziały w rynku**

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku poszczególnych terapii stosowanych w scenariuszu istniejącym.

**Tabela 58. Udziały w rynku poszczególnych terapii**



\* - udział standaryzowany w poszczególnych grupach; \*\* - udział standaryzowany w całym rynku.

W scenariuszu istniejącym

Poniżej przedstawiono liczbę chorych przyjmujących poszczególne terapie na podstawie powyżej oszacowanych udziałów w rynku.

**Tabela 59. Liczba chorych przyjmujących poszczególne terapie w scenariuszu istniejącym**



W scenariuszu nowym w przypadku

– patrz wyżej „Populacja”.

### Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono

Obwieszczenia

MZ i danych wnioskodawcy.

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

[Redacted text block]

W przypadku leków obecnie refundowanych w leczeniu cukrzycy (gliklazyd, glipizyd, glimepiryd, akarboza, insuliny) ich koszty jednostkowe przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. ([http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/42/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/42/akt.pdf)) z uwzględnieniem udziału poszczególnych preparatów w rynku według danych sprzedażowych NFZ

<sup>h</sup> [Redacted text] <sup>3</sup> [Redacted text]

Koszty jednostkowe przyjęte w BIA odpowiadają kosztom z AE. W poniższej tabeli przedstawiono wartości kosztów dla poszczególnych leków.

Tabela 60. Koszty poszczególnych leków przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

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

<sup>h</sup> [Redacted text] <sup>l</sup> [Redacted text]

[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]

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne ceny preparatu Onglyza.

Tabela 62. Wysokość refundacji leku Onglyza, tabl. powł., 5 mg, 30 tabl.

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

### Kluczowe założenia

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie poszczególnych leków uwzględnione w BIA wnioskodawcy.

Tabela 63. Dawkowanie leków uwzględnione w BIA wnioskodawcy

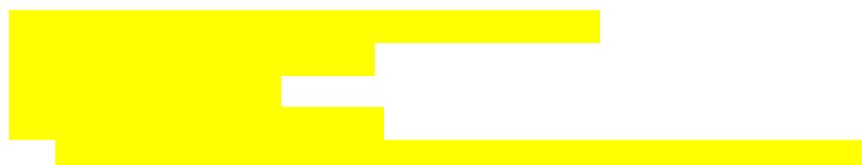


Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (compliance na poziomie 100%) i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

### Analiza wrażliwości



W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:



**Tabela 64. Parametry testowane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości**



**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Według analizy wnioskodawcy:

[Redacted content]

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

**Tabela 65. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	? / NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.



**Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący i scenariusz nowy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), analiza podstawowa, ██████████**

██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			
██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	█	█
██████████	█	█	█
██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

**Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący i scenariusz nowy z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent), analiza podstawowa, ██████████**

██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			
██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	█	█
██████████	█	█	█
██████████	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne, analiza podstawowa [redacted], z perspektywy NFZ oraz poszerzonej (NFZ+pacjent)

[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]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza scenariuszy skrajnych

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne, scenariusze skrajne [redacted], z perspektywy NFZ oraz poszerzonej (NFZ+pacjent)

[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]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 u dorosłych, w skojarzeniu z:

[Redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent), [Redacted]  
Populację docelową stanowią [Redacted]

[Redacted]

Rozpatrywano następujące scenariusze: scenariusz istniejący – [Redacted]; scenariusz nowy – [Redacted]. W scenariuszu istniejącym [Redacted]

W scenariuszu nowym natomiast [Redacted]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowo przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (compliance na poziomie 100%) i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

#### Wyniki:

Liczebność populacji docelowej oszacowano w kolejnych latach analizy odpowiednio na [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. [Redacted]

[Redacted]

7. *Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę*

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

## 8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 8.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 73. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), Polska, 2014	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę	W ramach doustnej terapii skojarzonej (etap 2 leczenia cukrzycy) <b>PTD</b> zaleca modyfikację stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego ( <b>inhibitora DPP-4</b> lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ. Kolejnym etapem jest terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), <b>inhibitory DPP-4</b> , agonści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2011	Inhibitory DPP-4 stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2	<b>NICE</b> zaleca stosowanie <b>inhibitora DPP-4 (sitagliptyny, wildagliptyny)</b> w dwulekowej terapii skojarzonej: <ul style="list-style-type: none"> <li>z metforminą, przy HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5% w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>istotnego ryzyka hipoglikemii</li> <li>nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania pochodnych sulfonylomocznika</li> </ul> </li> <li>z pochodnymi sulfonylomocznika, przy HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5% w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>nietolerancji lub przeciwwskazania do stosowania metforminy</li> </ul> </li> </ul> <b>NICE</b> zaleca stosowanie <b>inhibitora DPP-4 (sitagliptyny)</b> w trójlekowej terapii skojarzonej: <ul style="list-style-type: none"> <li>z metforminą i z pochodnymi sulfonylomocznika, przy HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% oraz gdy podanie insuliny jest nieodpowiednie lub niedozwolone.</li> </ul>
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja, 2009	Leczenie produktem leczniczym Onglyza	<b>HAS</b> rekomenduje umieszczenie saksagliptyny w wykazie leków refundowanych (poziom refundacji: 65%) ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne, w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, jako składnik dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> <li>metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;</li> <li>pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;</li> <li>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.</li> </ul> Bezpieczeństwo i skuteczność saksagliptyny w terapii trójlekowej (z metforminą i tiazolidynodionem, lub metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika) nie zostały stwierdzone.
Prescrire International, Francja, 2011	Leczenie saksagliptyną	Współczynnik korzyści-ryzyka <b>saksagliptyny</b> jest nie lepszy niż innych gliptyn, a niesie za sobą wyższe ryzyko interakcji lekowych. W praktyce po niepowodzeniu monoterapii metforminą

		lepiej wybrać standardowe leczenie, jak np. insulinoterapię lub porzucić ścisłą kontrolę glikemii.
Institute for Rational Pharmacotherapy (IRF), Dania, 2010	Leczenie saksagliptyną	Lek <b>Onglyza</b> jest zatwierdzony w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub tiazolidynodionem.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Szkocja, 2010	Leczenie cukrzycy	<b>SIGN</b> zaleca rozpoczęcie terapii cukrzycy typu 2 od monoterapii metforminą (lub pochodnymi sulfonilomocznika, jeśli występuje nietolerancja metforminy). W przypadku braku osiągnięcia celów terapeutycznych zalecane jest dołączenie (do metforminy) sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu (pioglitazon) lub <b>inhibitora DPP-4</b> (sitagliptyna, wildagliptyna, <b>saksagliptyna</b> ). Zalecany skład skojarzonej terapii trójlekowej: metformina / pochodne sulfonilomocznika (jeśli tolerowane) + tiazolidynodion (pioglitazon) lub <b>inhibitor DPP-4</b> + insulina lub agonista receptora GLP-1.
Canadian Diabetes Association (CDA), Kanada, 2013	Leczenie cukrzycy	<b>CDA</b> zaleca w pierwszej kolejności modyfikację trybu życia, przy braku poprawy należy zacząć przyjmować metforminę. W przypadku braku efektów do metforminy należy dodać jeden z następujących leków: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory $\alpha$ -glukozydazy, inkretyny ( <b>inhibitory DPP-4</b> - jak sitagliptyna, <b>saksagliptyna</b> , linagliptyna - lub agonści receptora GLP-1), insulinę lub tiazolidynodiony (TZD). W przypadku braku osiągania kontroli glukozy zalecana jest trójlekowa terapia skojarzona - metformina + 2 leki przeciwcukrzycowe z dwóch różnych grup lub zwiększenie dawki insuliny.
Health Canada (HC), Kanada, 2010	Leczenie produktem leczniczym Onglyza	<b>Health Canada</b> rekomenduje stosowanie leku Onglyza jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej metforminy (lub pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), Australia, 2014	Leki stosowane w kontroli glikemii w cukrzycy typu 2	<b>RACGP</b> rekomenduje rozpoczęcie leczenia cukrzycy typu 2 od podania metforminy (lub pochodnych sulfonilomocznika, w przypadku gdy metformina jest nietolerowana). W przypadku gdy podawanie samej metforminy (lub pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się dodanie leku z jednej z grup leków przeciwcukrzycowych: pochodne sulfonilomocznika (jeśli nie były podawane wcześniej w monoterapii), tiazolidynodion, <b>inhibitor DPP-4</b> , akarboza, inhibitor SGLT-2, agonista receptora GLP-1 lub insulina. Kiedy stosowanie terapii skojarzonej dwóch leków w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się dodanie kolejnego leku z wyżej wymienionych.
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Stany Zjednoczone, 2013	Leczenie cukrzycy	<b>AACE</b> zaleca przy $HbA_{1C} < 7,5\%$ rozpoczęcie leczenia od monoterapii metforminą lub innym lekiem pierwszego rzutu (tj. agonista receptora GLP-1, inhibitor DPP-4, dezoksyglukoza lub inhibitor SGLT-2, TZD, pochodne sulfonilomocznika). Jeśli po 3 miesiącach leczenia $HbA_{1C} > 6,5\%$ należy przejść do terapii skojarzonej. Zalecany skład terapii dwulekowej to metformina (lub inny lek pierwszego rzutu) + agonista receptora GLP-1, <b>inhibitor DPP-4</b> , TZD, inhibitor SGLT-2, insulina, kolesewelam, bromokryptyna, dezoksyglukoza (AG-1) lub pochodne sulfonilomocznika. Kiedy stosowanie terapii skojarzonej dwóch leków w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się dodanie kolejnego leku z wyżej wymienionych. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia $HbA_{1C} \geq 7,5\%$ zaleca się rozpoczęcie dwulekową terapią skojarzoną – metformina (lub inny lek pierwszego rzutu) + agonista receptora GLP-1, inhibitor DPP-4, TZD, inhibitor SGLT-2, insulina, kolesewelam, bromokryptyna, dezoksyglukoza (AG-1) lub pochodne sulfonilomocznika.

International Diabetes Federation ( <b>IDF</b> ), 2012	Leczenie cukrzycy typu 2	<p><b>IDF</b> zaleca rozpoczęcie leczenia od zmiany trybu życia (dieta w połączeniu z wysiłkiem fizycznym). Przy niemożliwości uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się wprowadzenie monoterapii metforminą (lub pochodnymi sulfonilomocznika czy inhibitorami <math>\alpha</math>-glukozydazy w przypadku gdy metformina jest przeciwwskazana). Przy braku efektu monoterapii należy dodać drugi lek - pochodną sulfonilomocznika (jeśli lek z tej grupy nie był podawany w monoterapii) lub metforminę, inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy (jeśli leki z tych grup nie były podawane w monoterapii), <b>inhibitor DPP-4</b>, TZD lub szybko działającą insulinę.</p> <p>Jeśli dwulekowa terapia skojarzona nie zapewni osiągnięcia kontroli glikemii zaleca się rozpoczęcie trójlekowej terapii skojarzonej – należy dodać insulinę lub trzeci doustny lek przeciwcukrzycowy (inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, <b>inhibitor DPP-4</b>, agonista receptora GLP-1 lub TZD).</p>
American Diabetes Association ( <b>ADA</b> ) + European Association for the Study of Diabetes ( <b>EASD</b> ), 2012	Leczenie cukrzycy typu 2	<p>Wytyczne <b>ADA i EASD</b> zalecają rozpoczęcie terapii przeciwcukrzycowej monoterapią metforminą (o ile brak jest przeciwwskazań). W przypadku braku poprawy po upływie 3 miesięcy zaleca się terapię dwulekową - do metforminy dodaje się drugi lek: pochodną sulfonilomocznika, TZD, <b>inhibitor DPP-4</b>, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę. Jeśli terapia skojarzona dwulekowa nie będzie skuteczna zaleca się dodanie trzeciego leku przeciwcukrzycowego z wyżej wymienionych (jednak z innej grupy niż stosowane), np. w przypadku stosowania MET + SUL można dodać <b>inhibitor DPP-4</b>, agonistę receptora GLP-1, TZD lub insulinę, a w przypadku stosowania MET + <b>DPP-4</b> można dodać lek z grupy SUL, TZD lub insulinę.</p>

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

## 8.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 74. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante ( <b>HAS</b> ), Francja, 2009	Leczenie produktem leczniczym Onglyza	<p><b>HAS</b> rekomenduje umieszczenie saksagliptyny w wykazie leków refundowanych (poziom refundacji: 65%) ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne, w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, jako składnik <u>dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z: metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika</u>, kiedy stosowanie tylko samej metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii (lub jest przeciwwskazane stosowanie MET lub SUL).</p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność saksagliptyny w terapii trójlekowej (z metforminą i tiazolidynodionem, lub metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika) nie zostały stwierdzone.</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee ( <b>PBAC</b> ), Australia, 2010	Leczenie produktem leczniczym Onglyza	<p><b>PBAC</b> rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Onglyza w <u>skojarzonej terapii dwulekowej (z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika)</u> u chorych z HbA<sub>1c</sub> &gt;7% mimo leczenia metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, a u których stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane. Refundacja była rekomendowana na podstawie analizy minimalizacji kosztów.</p> <p><b>PBAC</b> nie rekomenduje finansowania terapii skojarzonej trójlekowej (MET + SUL + SAX).</p>
Scottish Medicines Consortium ( <b>SMC</b> ), Szkocja, 2010, 2013	Leczenie produktem leczniczym Onglyza	<p><b>SMC</b> akceptuje <b>saksagliptynę</b> do <b>ograniczonego</b> stosowania u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, <u>w skojarzeniu z metforminą</u>, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Stosowanie saksagliptyny jest ograniczone do chorych, u których dodanie pochodnej sulfonilomocznika do terapii jest nieodpowiednie, i stanowi alternatywę dla innych leków, takich jak tiazolidynodiony (rekomendacja z dnia 05.02.2010 r.).</p> <p><b>SMC</b> akceptuje <b>saksagliptynę</b> do <b>ograniczonego</b> stosowania u doro-</p>

		słych chorych z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Stosowanie saksagliptyny może być ograniczone wyborem jako alternatywy innego inhibitora DPP-4 (rekomen-dacja z 2013 r.).
Canadian Expert Drug Advisory Committee (CADTH), Kanada, 2010, 2013	Leczenie produktem leczniczym Onglyza	<p><b>CADTH</b> nie rekomenduje finansowania saksagliptyny u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Negatywna rekomendacja została wydana w powołaniu na dużo wyższy dzienny koszt saksagliptyny w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz brak badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę z lekami przeciwcukrzycowymi z innej grupy (rekomen-dacja z 2010 r.).</p> <p><b>CADTH</b> rekomenduje finansowanie saksagliptyny do <b>ograniczonego</b> stosowania u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, a stosowanie insuliny jest przeciwwskazane. Koszt terapii saksagliptyną nie może przewyższać kosztu terapii innymi inhibitorami DPP-4. (rekomen-dacja z 2013 r.)</p>
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia, 2013	Leczenie produktem leczniczym Onglyza	<p><b>AWMSG</b> rekomenduje stosowanie saksagliptyny u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, w celu poprawy kontroli glikemii, jako składnik <u>terapii skojarzonej</u> (rekomen-dacja z 2012 r.).</p> <p><b>AWMSG</b> rekomenduje stosowanie saksagliptyny u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii, jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii (rekomen-dacja z 2013 r.).</p>

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

### 8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 75. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania leku Onglyza (saksagliptyna) w terapii dwu- i trójlekowej w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja						Uwagi
			Terapia dwulekowa			Terapia trójlekowa			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTD, 2014	+			+			Zalecenie dotyczące grupy DPP-4 (bez wyszczególnienia poszczególnych leków).
	Wielka Brytania	NICE, 2011		+			+		Brak informacji o saksagliptynie. NICE zaleca stosowanie inhibitora DPP-4 (sitagliptyny, wildagliptyny) w dwulekowej terapii skojarzonej oraz inhibitora DPP-4 (sitagliptyny) w trójlekowej terapii skojarzonej.
	Francja	HAS, 2009	+					-	

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

		<b>Prescrire International, 2011</b>			-			-		
	Dania	<b>IRF, 2010</b>	+				b.d.			
	Szkocja	<b>SIGN, 2010</b>	+			+				
	Kanada	<b>CDA, 2013</b>	+			+				
		<b>HC, 2010</b>	+					b.d.		
	Australia	<b>RACGP, 2014</b>	+			+			Zalecenie dotyczące grupy DPP-4 (bez wyszczególnienia poszczególnych leków).	
	Stany Zjednoczone	<b>AACE, 2013</b>	+			+			Zalecenie dotyczące grupy DPP-4 (bez wyszczególnienia poszczególnych leków).	
	Świat	<b>IDF, 2012</b>	+			+				Zalecenie dotyczące grupy DPP-4 (bez wyszczególnienia poszczególnych leków).
		<b>ADA + EASD, 2012</b>	+			+				
	Rekomendacje refundacyjne	Francja	<b>HAS, 2009</b>	+						
Australia		<b>PBAC, 2010</b>	+							
Szkocja		<b>SMC, 2010, 2013</b>			+		+	+	*stosowanie saksagliptyny jest ograniczone do chorych, u których dodanie pochodnej sulfonolomocznika do terapii jest nieodpowiednie, i stanowi alternatywę dla innych leków, takich jak tiazolidynodiony **stosowanie saksagliptyny jako jednego z alternatywnych inhibitorów DPP-4	
Kanada		<b>CADTH, 2010, 2013</b>						+		
Walia		<b>AWMSG, 2013</b>			+		+		*u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek	

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

### 9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach




## 10. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 77. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. zw. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek</b> [Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii]</p>	<p>„Saksagliptyna daje możliwość obniżenia HbA<sub>1c</sub> o 0,5-1% przy niskim ryzyku hipoglikemii.”</p>	<p>„Kwestie finansowe.”</p>	<p>„Refundacja saksagliptyny poszerzyłaby panel możliwości terapii doustnej cukrzycy typu 2.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Maciej T. Małecki</b> [Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Diabetologii]</p>	<p>„Cukrzyca typu 2 jest jednym z największych zagrożeń zdrowotnych współczesności. Chorobowość z jej powodu narasta i obecnie dotyczy już 6-8% dorosłej populacji rozwiniętych cywilizacyjnie krajów współczesnego świata, w tym także Polski. Zachorowanie na cukrzycę typu 2 wiąże się ze zwiększoną umieralnością oraz zapadalnością na schorzenia sercowo-naczyniowe, przewlekłą chorobę nerek, zespół stopy cukrzycowej i szereg innych. Oprócz bezpośrednich kosztów zdrowotnych pociąga to za sobą także wyzwania organizacyjne dla systemu opieki medycznej oraz konsekwencje społeczne. Intensyfikacja terapii hipoglikemizującej zmniejsza liczbę powikłań mikronaczyniowych cukrzycy, istnieją także przesłanki wskazujące na to, że zastosowana odpowiednio wcześnie ma także wpływ na makroangiopatie, w postaci redukcji liczby zawałów serca i zgonów sercowo-naczyniowych. Dlatego tak ważny jest dostęp do nowoczesnego leczenia obniżającego poziom glukozy. Leki inkretynowe, w tym inhibitory DPP-4, do których należy saksagliptyna dostępne są na rynkach medycznych świata od około dekady. W</p>	<p>„Zasadniczo uważam, że nie ma istotnych argumentów przeciwko refundacji saksagliptyny ze środków publicznych. Przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej należy oczywiście brać pod uwagę aspekt finansowy, czyli koszty dla budżetu państwa związane z takim finansowaniem. Istnieją jednak mechanizmy, których zastosowanie pozwala płatnikowi kontrolować aspekt ekonomiczny analizowanej decyzji.”</p>	<p>„Oceniający jest zdecydowanym zwolennikiem finansowania leków inkretynowych ze środków publicznych w Polsce. Fakt braku finansowania tych wartościowych preparatów hipoglikemizujących, które są powszechnie stosowane i refundowane na świecie, nie ma merytorycznego, medycznego uzasadnienia. Saksagliptyna należy do tych leków inkretynowych, które były badane w dużej liczbie badań klinicznych i obserwacyjnych. Saksagliptyna jest zarejestrowana do stosowania w monoterapii cukrzycy typu 2, terapii skojarzonej z lekami doustnymi (metformina, pochodne sulfonylomocznika) oraz wraz z insuliną. Ograniczenie refundacji do dwu- i trzylekowej terapii skojarzonej uważam za słuszne, bo te właśnie schematy są podstawowymi dla zastosowania DPP-4 inhibitorów. Pozwala to jednocześnie na ograniczenie kosztów finansowania poprzez wyłączenie terapii jednym lekiem lub stosowania razem z insuliną. Uważam, że w kolejnych latach, przy ewentualnych następnych wnioskach można rozważyć także te wskazania. Niżej podpisany jest zdania, że</p>

	<p>zdecydowanej większości krajów Unii Europejskiej są od dawna refundowane – choćby częściowo - przez systemy zdrowotne państw członkowskich.</p> <p>Ważnymi argumentami za finansowaniem tych leków ze środków publicznych są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dobra efektywność hipoglikemizująca (redukcja HbA<sub>1c</sub> o 0,5% do 1%)</li> <li>- brak istotnego zwiększenia ryzyka hipoglikemii</li> <li>- neutralny lub korzystny (w rozumieniu jej redukcji) efekt na masę ciała</li> <li>- dobry profil bezpieczeństwa, w tym brak zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego i onkologicznego (jak pokazało badanie Savor-Timi, NEJM 2013)</li> <li>- możliwość stosowania u pacjentów w starszej grupie wiekowej, także u osób z upośledzonym GFR (choć w tym ostatnim przypadku przy modyfikacji dawki)." </li></ul>		<p>mimo wspomnianego powyżej ograniczenia, potencjalna liczba pacjentów, a co za tym idzie koszty dla płatnika, może być znaczna. Dlatego też uważam, że warto rozważyć dalsze ograniczenia wskazania poprzez zastosowanie obiektywnie weryfikowalnego parametru medycznego, na przykład masy ciała wyrażanej wskaźnikiem BMI."</p>
--	--	--	---

[Źródło: opinie ekspertów]

#### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Onglyza jest to lek nowoczesny obniżający poziom cukru we krwi u osób z cukrzycą typu 2, który nie powoduje bardzo groźnej hipoglikemii ani przyrostu masy ciała, czyli dwóch podstawowych problemów w cukrzycy.

W związku z tym, że kwestia finansowania tego leku dotyczy bezpośrednio członków [redacted], zapadła decyzja o złożeniu wniosku o dopuszczenie nas do udziału w postępowaniach refundacyjnych na prawach strony. Ostateczne stanowisko w kwestii finansowania może zostać przedstawione po dopuszczeniu [redacted] przez Ministerstwo Zdrowia do udziału w postępowaniu.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Onglyza (saksagliptyna), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357

stosowanej jako składnik w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

[Redacted]

- [Redacted]

lub jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[Redacted]

wpłynął do AOTM dnia 16 maja 2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-20354-1/MS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

### Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 (T1DM, *Type 1 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywanej insulinozależną - IDDM, *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast cukrzyca typu 2 (T2DM, *Type 2 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywana insulinozależną - NIDDM, *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% do >50%. Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

### Alternatywne technologie medyczne

[Redacted]

[Redacted]

### Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności klinicznej saksagliptyny (w terapii dwu- lub trójlekowej) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2,

**Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej:**

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **111 381 PLN**, **cena progowa** zbytu netto produktu leczniczego Onglyza, 30 tabl., 5 mg wynosi odpowiednio dla porównania:

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

Liczebność populacji docelowej oszacowano w kolejnych latach analizy odpowiednio na [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W toku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych i stron internetowych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA odnaleziono 12 dokumentów opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 w tzw. terapii skojarzonej z wykorzystaniem inhibitorów DPP-4. W prawie wszystkich odnalezionych rekomendacjach inhibitory DPP-4 są zalecane w terapii dwulekowej oraz w ponad połowie rekomendacji dotyczących stosowania terapii trójkowej (jednak część wytycznych zaleca stosowanie grupy DPP-4, bez wyszczególnienia poszczególnych leków).

Pozytywne rekomendacje kliniczne do stosowania **inhibitorów DPP-4** w terapii dwulekowej wydały: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2014), australijski The Royal Australian College of General Practitioners (2014), amerykańskie American Association of Clinical Endocrinologists (2013), międzynarodowe International Diabetes Federation (2012) oraz amerykański American Diabetes Association z europejskim European Association for the Study of Diabetes (2012). Natomiast rekomendacje pozytywne z ograniczeniami wydał brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (2011) – jako inhibitory DPP-4 wymieniono jedynie sitagliptynę i wildagliptynę.

Pozytywne rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania **saksagliptyny** w terapii dwulekowej wydały: francuski Haute Autorite de Sante (2009), kanadyjski Health Canada (2010), duński Institute for Rational Pharmacotherapy (2010), szkocki Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010), kanadyjski Canadian Diabetes Association (2013).

Negatywną rekomendację kliniczną dotyczącą stosowania **saksagliptyny** w terapii dwulekowej wydał francuski Prescrire International (2011).

Pozytywne rekomendacje kliniczne do stosowania **inhibitorów DPP-4** w terapii trójkowej wydały: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2014), australijski The Royal Australian College of General Practitioners (2014), amerykańskie American Association of Clinical Endocrinologists (2013), międzynarodowe International Diabetes Federation (2012). Natomiast brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (2011) wydał rekomendację pozytywną jedynie do sitagliptyny jako inhibitora DPP-4.

Pozytywne rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania **saksagliptyny** w terapii trójkowej wydały: szkocki Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010), kanadyjski Canadian Diabetes Association (2013) oraz amerykański American Diabetes Association z europejskim European Association for the Study of Diabetes (2012).

Negatywne rekomendacje kliniczne do stosowania **saksagliptyny** w terapii trójkowej wydały francuskie Prescrire International (2011) oraz Haute Autorite de Sante (2009).

Odnaleziono także 5 rekomendacji odnoszących się do finansowania ze środków publicznych substancji saksagliptyna. Zarówno francuski HAS jak i australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2010) rekomendują finansowanie stosowania **saksagliptyny** w terapii dwulekowej oraz są przeciwne finansowaniu terapii trójkowej. Natomiast szkockie Scottish Medicines Consortium (2010, 2013) zaleca finansowanie zarówno terapii dwu- jak i trójkowej ograniczając jednak (w przypadku terapii dwulekowej) populację do chorych, u których dodanie pochodnej sulfonilomocznika do terapii jest nieodpowiednie; oraz stosowanie (w przypadku terapii trójkowej) jako jednego z alternatywnych inhibitorów DPP-4. Kanadyjskie Canadian Expert Drug Advisory Committee (2010, 2013) wydało negatywną rekomendację w stosunku do finansowania saksagliptyny w terapii dwulekowej, oraz pozytywną z ograniczeniem w przypadku terapii trójkowej. Walijskie All Wales Medicines Strategy Group (2013) rekomenduje stosowanie saksagliptyny w terapii dwulekowej u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, oraz zaleca także stosowanie w terapii trójkowej.

## 12. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem zdrowotny, rekomendacje

- AACE 2013** American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 <https://www.aace.com/publications/algorithm> (dostęp 23.06.2014 r.)
- ADA + EASD 2012** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach - Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) <http://care.diabetesjournals.org/content/35/6/1364.long> (dostęp 23.06.2014 r.)
- AWMSG 2012** Saxagliptin (Onglyza®) as an option for use as an add-on combination therapy for use in adult patients with type 2 diabetes mellitus with moderate or severe renal impairment to improve glycaemic control. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1005> (dostęp 26.06.2014 r.)
- AWMSG 2013** saxagliptin (Onglyza®). Treatment of adult patients aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as triple oral therapy in combination with metformin plus a sulphonylurea when this regimen alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=1166> (dostęp 26.06.2014 r.)
- CADTH 2010** SAXAGLIPTIN. Indication: Type 2 Diabetes Mellitus [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Onglyza\\_June-18-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Onglyza_June-18-2010.pdf) (dostęp 26.06.2014 r.)
- CADTH 2013** SAXAGLIPTIN. Indication: Type 2 Diabetes Mellitus [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/complete\\_SR0329\\_Onglyza-preNOC\\_19-Nov-13\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/complete_SR0329_Onglyza-preNOC_19-Nov-13_e.pdf) (dostęp 26.06.2014 r.)
- CDA 2013** The Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. [http://guidelines.diabetes.ca/App\\_Themes/CDACPG/resources/cpg\\_2013\\_full\\_en.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/App_Themes/CDACPG/resources/cpg_2013_full_en.pdf) (dostęp 23.06.2014 r.)
- HAS 2009** ONGLYZA - CT 7111 - English version [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/onglyza\\_ct\\_7111.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/onglyza_ct_7111.pdf) (dostęp 23.06.2014 r.)
- HAS 2014** FORXIGA 23042014 AVIS CT13349. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1740084/fr/forxiga?xtmc=&xtcr=3](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1740084/fr/forxiga?xtmc=&xtcr=3) (dostęp 23.06.2014 r.)
- HC 2010** Summary Basis of Decision (SBD) for ONGLYZA [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2010\\_onglyza\\_123854-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2010_onglyza_123854-eng.php) (dostęp 25.06.2014 r.)
- IDF 2012** International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF 2012. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012> (dostęp 24.06.2014 r.)
- IRF 2010** Onglyza (saxagliptin) <http://www.irf.dk/en/reviews/onglyza.htm> (dostęp 25.06.2014 r.)
- IRF 2013** Forxiga (dapagliflozin) [http://www.irf.dk/en/reviews/forxiga\\_dapagliflozin.htm](http://www.irf.dk/en/reviews/forxiga_dapagliflozin.htm) (dostęp 25.06.2014 r.)
- Moczulski 2010** Moczulski D. (red.) Wielka Interna: Diabetologia. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2010.
- NICE 2011** Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf> (dostęp 23.06.2014 r.)
- NICE 2013** TA288 Type 2 diabetes - Dapagliflozin combination therapy: guidance <http://guidance.nice.org.uk/TA288/Guidance/pdf/English> (dostęp 23.06.2014 r.)
- PBAC 2010** PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: SAXAGLIPTIN, tablets, 5 mg, Onglyza® [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0EB94893C16DED2FCA257BF00018CD0F/\\$File/Saxagliptin%20ONGLYZA%20Mar%202010.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0EB94893C16DED2FCA257BF00018CD0F/$File/Saxagliptin%20ONGLYZA%20Mar%202010.pdf) (dostęp 26.06.2014 r.)
- Prescrire International 2011** Saxagliptin. No more effective than other gliptins, but a high potential for drug interactions <http://english.prescrire.org/en/EF644F29A21FDF39A81F171B39AAF63B/Download.aspx> (dostęp 24.06.2014 r.)
- Prescrire International 2013** Saxagliptin + metformin. Mostly disadvantages <http://english.prescrire.org/en/76E013CF9D6465DD17AD29269B55E585/Download.aspx> (dostęp 24.06.2014 r.)
- Prescrire International 2014** Dapagliflozin. A hypoglycaemic drug causing disproportionate harm, especially to kidneys. <http://english.prescrire.org/en/BFA08987FC386E80AA4D713B24043EDD/Download.aspx> (dostęp 24.06.2014 r.)
- Przybysławski 2013** Przybysławski B, Karbowski P, Rzeszotarski J, Walasek L. Inhibitory kotransportera glukozosodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. Diabetol. Kliniczna 2013, tom 2(5):191-197.

<b>PTD 2014</b>	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014 - Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetol. Kliniczna 2014; Tom 3, Supl. A. <a href="http://czasopisma.viamedica.pl/dk/article/view/37906">http://czasopisma.viamedica.pl/dk/article/view/37906</a> (dostęp 23.06.2014 r.)
<b>RACGP 2014</b>	RACGP - General practice management of type 2 diabetes: 8.3 Glucose-lowering agents <a href="http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/diabetes/8-managing-glycaemia/83-glucose-lowering-agents/">http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/diabetes/8-managing-glycaemia/83-glucose-lowering-agents/</a> (dostęp 25.06.2014 r.)
<b>SIGN 2010</b>	Management of diabetes <a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html</a> (dostęp 24.06.2014 r.)
<b>SMC 2010</b>	saxagliptin (Onglyza) is adult patients with type 2 diabetes mellitus as add-on combination therapy with metformin, when metformin alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/603_10_saxagliptin_Onglyza_saxagliptin_Onglyza">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/603_10_saxagliptin_Onglyza_saxagliptin_Onglyza</a> (dostęp 26.06.2014 r.)
<b>SMC 2013</b>	saxagliptin (Onglyza) in adult patients aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as triple oral therapy in combination with metformin plus a sulphonylurea when this regimen alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/918_13_saxagliptin_Onglyza/saxagliptin_Onglyza">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/918_13_saxagliptin_Onglyza/saxagliptin_Onglyza</a> (dostęp 26.06.2014 r.)
<b>Szczekliak 2013</b>	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013.
<b>Analiza kliniczna, ekonomiczna oraz wpływu na budżet</b>	
<b>Aroda 2012</b>	Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. Clin Ther. 2012 Jun;34(6):1247-1258.e22.
<b>Bagust 2005</b>	Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. Health Econ 2005;14:217-30.
<b>Bergheim 2012</b>	Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, Stern L, Sriprasert M. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus. American Journal of Pharmacy Benefits 2012; 4(1): 20-28.
<b>ChPL Onglyza</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Onglyza
<b>Clarke 2002</b>	Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). Med Decis Making 2002;22:340-9
<b>Craddy 2014</b>	Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. Diabetes Ther. 2014 Mar 25.
<b>Elgart 2013</b>	Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmaco-economic evaluation in Argentina. Health Econ Rev. 2013 Apr 27;3(1):11.
<b>Erhardt 2012</b>	Erhardt W1, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulphonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. Clin Drug Investig. 2012 Mar 1;32(3):189-202.
<b>Fass 2013</b>	Fass AD, Gershman JA. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. Adv Ther. 2013 Apr;30(4):337-53.
<b>FDA 2014</b>	FDA Drug Safety Communication <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM385315.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM385315.pdf</a> (dostęp 30.06.2014 r.)

	FDA. <a href="http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm283036.htm">http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm283036.htm</a> (dostęp 30.06.2014 r.)	MedWatch	Safety	Information.
<b>Gerrald 2012</b>	Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, Runge T, Jonas DE. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012 Jun;14(6):481-92.			
<b>Gossen 2012</b>	Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012 Apr 20.			
<b>Granstrom 2012</b>	Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. <i>Prim Care Diabetes.</i> 2012 Jul;6(2):127-36.			
<b>Karagiannis 2012</b>	Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2012 Mar 12;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.			
<b>Liu 2012</b>	Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012 Sep;14(9):810-20.			
<b>Łopatyński 2001</b>	Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, Szcześniak G, Król H, Matej A, Szydłowski W, Paszkowski J, Dabek K, Zmurowska B, Szyprowska-Grzegorzczak E. [The prevalence of type II diabetes mellitus in rural urban population over 35 years of age in Lublin region (Eastern Poland)]. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2001 Sep;106(3):781-6.			
<b>Monami 2013</b>	Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Feb;15(2):112-20.			
<b>Monami 2014</b>	Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Jan;16(1):48-56.			
<b>Montanana 2008</b>	Montanana CF, Herrero CH, Fernandez MR. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than with NPH insulin in basal-bolus therapy of overweight type 2 diabetes patients. <i>The PREDICTIVE-BMI trial. Diabet Med</i> 2008; 25(8):916-23.			
<b>Niewada 2012</b>	Niewada M, Lenarczyk E, Wrona W. Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Ocena aspektów ekonomicznych związanych z finansowaniem innowacyjnej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2 – bilans kosztów i korzyści. Warszawa, grudzień 2012.			
<b>Nita 2012</b>	Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, Donato B, Rached R, Rahal E. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. <i>Rev Assoc Med Bras.</i> 2012 May-Jun;58(3):294-301			
<b>URPL 2012</b>	<a href="http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3046/original/2012-02-29_Onglyza_DHPC_letter_pl_final_signed.pdf?1330966629">http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3046/original/2012-02-29_Onglyza_DHPC_letter_pl_final_signed.pdf?1330966629</a> (dostęp 30.06.2014 r.)			

**Waugh 2010**

Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14(36):1-248.

### 13. Załączniki

- Zal. 1. Analiza ekonomiczna „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];
- Zal. 2. Analiza kliniczna „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];
- Zal. 3. Analiza problemu decyzyjnego „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];
- Zal. 4. Analiza racjonalizacyjna „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];
- Zal. 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Saksagliptyna (Onglyza®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2” [redacted];
- Zal. 6. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

**Tabela 78. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu cukrzyca typu 2 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia]**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765379	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	4,20	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,21
	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990765386		5,72	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765393		4,47	6,72	6,72	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990765409		9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990765423		5,50	8,08	8,08	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist. po 10)	5909990765430		11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990698141		5,72	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990698172	15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	12,05	12,05	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990698257		7,99	11,93	11,93	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990698271		12,96	18,17	18,17	Cukrzyca	ryczałt	4,08
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078943		3,40	4,77	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,78
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990078950		6,80	9,44	8,39	Cukrzyca	ryczałt	4,25
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078974		5,78	8,37	8,37	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990078981		11,88	16,37	16,37	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990079001		4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990079025		9,50	13,52	13,52	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	1 blist. 60 sztuk	5909990789306		9,91	13,95	13,95	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990717248		5,99	8,59	8,39	Cukrzyca	ryczałt	3,40
	Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990789276		4,03	5,43	4,19	Cukrzyca	ryczałt	4,44
	Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990789290		5,80	8,23	7,13	Cukrzyca	ryczałt	4,19
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990213429		13,26	15,72	6,29	Cukrzyca	ryczałt	12,63
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	5909990213436		27,22	31,78	12,58	Cukrzyca	ryczałt	22,40
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990624751		9,15	10,81	4,19	Cukrzyca	ryczałt	9,82
	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	5909990624768		18,14	21,35	8,39	Cukrzyca	ryczałt	16,16

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	36,29	42,00	16,78	Cukrzyca	ryczałt	28,42
	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598		5,40	7,97	7,97	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metfogamma 500, tabl. powl., 500 mg		5909991033019		3,02	4,38	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,39
	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg		5909991032913		4,00	6,23	6,23	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990053056		5,72	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990933181		11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316		3,43	4,80	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,81
	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253		5,72	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718		5,29	7,58	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,65
	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260		9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112		7,88	9,47	4,19	Cukrzyca	ryczałt	8,48
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990705474		2,27	3,58	3,58	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990705726		3,35	5,55	5,55	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990705894		4,27	6,78	6,78	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018		2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990928019		4,75	7,02	7,02	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990495115		2,81	4,15	4,15	Cukrzyca	ryczałt	3,20

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990220984	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,71	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (4 blist. po 15 szt.)	5909990220991		11,43	15,90	15,90	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl. (6 blist. po 15 szt.)	5909990221004		17,14	23,10	23,10	Cukrzyca	ryczałt	4,80
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl. (8 blist. po 15 szt.)	5909990221028		22,85	30,09	30,09	Cukrzyca	ryczałt	6,40
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	4013054024331		8,58	12,21	12,21	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990457212		3,24	4,60	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,61
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	5909990457229		5,71	8,30	8,30	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990457236		11,44	15,91	15,91	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl.	4013054024348		14,58	19,87	19,87	Cukrzyca	ryczałt	4,08
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990457311		4,86	7,13	7,13	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990457328		9,72	13,75	13,75	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 tabl.	5909990457335		19,44	25,97	25,97	Cukrzyca	ryczałt	5,44
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	5909990359912	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	10,91	13,12	5,49	Cukrzyca	ryczałt	10,83
	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093		14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,60
	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist. po 30 szt.)	5909990443017		22,68	26,18	8,23	Cukrzyca	ryczałt	21,15
	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746		21,55	25,00	8,23	Cukrzyca	ryczałt	19,97
	Diazidan, tabl. powl., 80 mg	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	5909990911127		14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist. po 15 szt.)	5909990647224	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,60
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist. po 15 szt.)	5909990647231		21,79	26,20	12,35	Cukrzyca	ryczałt	18,65
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100		14,53	17,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,60
	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131		29,05	34,49	16,46	Cukrzyca	ryczałt	24,43
	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340		14,36	17,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	12,42
	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817		4,61	6,09	4,12	Cukrzyca	ryczałt	5,17
	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990744916		8,08	10,85	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,82
	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990745012		13,74	17,74	12,35	Cukrzyca	ryczałt	10,19
	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990745111		11,88	16,46	16,46	Cukrzyca	ryczałt	6,40
	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	590999070414		12,96	17,60	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,54
	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990674893		13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990674909		10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42
	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990674947		6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990674954		3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909991090715		3,35	4,77	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909991090814		6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909991090913		10,15	13,97	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,42

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
	Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082		4,32	5,79	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,87
	Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105		7,56	10,31	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,28
	Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129		9,94	13,75	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,20
	Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143		13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615		3,89	5,33	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,41
	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516		7,86	10,62	8,23	Cukrzyca	ryczałt	5,59
	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417		11,56	15,45	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,90
	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318		13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45
	Glidiamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536		3,56	4,99	4,12	Cukrzyca	ryczałt	4,07
	Glidiamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543		6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,60
	Glidiamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550		11,34	15,22	12,35	Cukrzyca	ryczałt	7,67
	Glidiamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567		13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56
	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453		3,24	4,65	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,73
	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521		6,75	9,45	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,42
	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078		10,31	14,14	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,59
	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146		13,93	18,62	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,56

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	21,6	27,92	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,83
	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566		2,16	3,52	3,52	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501		2,97	5,49	5,49	Cukrzyca	ryczałt	3,20
	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570		4,32	7,85	7,85	Cukrzyca	ryczałt	4,80
	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648		5,94	10,23	10,23	Cukrzyca	ryczałt	6,40
	Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179		3,49	4,91	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,99
	Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186		5,70	8,36	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,33
	Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193		7,68	11,37	11,37	Cukrzyca	ryczałt	4,80
	Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209		12,95	17,59	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,53
	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903		3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927		6,42	9,11	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,08
	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934		9,61	13,4	12,35	Cukrzyca	ryczałt	5,85
	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941		12,84	17,47	16,46	Cukrzyca	ryczałt	7,41
	Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553		3,46	4,88	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,96
	Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577		6,91	9,63	8,23	Cukrzyca	ryczałt	4,60
	Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591		10,37	14,2	12,35	Cukrzyca	ryczałt	6,65
	Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614		13,82	18,51	16,46	Cukrzyca	ryczałt	8,45

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	16.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	3,13	4,54	4,12	Cukrzyca	ryczałt	3,62
	Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355		5,78	8,44	8,23	Cukrzyca	ryczałt	3,41
	Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362		7,78	11,47	11,47	Cukrzyca	ryczałt	4,80
	Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379		20,81	27,09	24,69	Cukrzyca	ryczałt	12,00
	Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196		10,8	15,33	15,33	Cukrzyca	ryczałt	6,40
	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990791712		5,40	6,92	4,12	Cukrzyca	ryczałt	6,00
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990893386	17.0, Doustne leki przeciw cukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	5,21	7,57	7,20	Cukrzyca	30%	2,53
	Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423		10,23	14,39	14,39	Cukrzyca	30%	4,32
	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518		13,5	17,83	14,39	Cukrzyca	30%	7,76
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419		10,97	13,63	7,2	Cukrzyca	30%	8,59
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541		32,94	39,31	21,59	Cukrzyca	30%	24,2
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990693313	85.0, Hormony trzustki - glukagon	51,82	64,35	64,35	Cukrzyca	ryczałt	3,20
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990853014	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990852314	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017		53,95	66,81	65,12	Cukrzyca	ryczałt	4,89
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116		80,89	97,68	97,68	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717		82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011		82,78	99,67	97,68	Cukrzyca	ryczałt	5,99
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672448	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672585		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,88	102,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,24

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981		117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814		117,77	136,41	97,68	Cukrzyca	ryczałt	42,73
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990008483	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	72,1	85,87	65,12	Cukrzyca	ryczałt	23,95
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575		108,15	126,31	97,68	Cukrzyca	ryczałt	32,63
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197		108,15	126,31	97,68	Cukrzyca	ryczałt	32,63
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	84,55	101,53	97,68	Cukrzyca	ryczałt	7,85
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715		85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio +	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614	ludzkich	115,35	133,87	97,68	Cukrzyca	ryczałt	40,19
Insulini inectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915613	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	102,71	97,68	Cukrzyca	ryczałt	9,03
Insulini inectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	89,68	106,92	97,68	Cukrzyca	ryczałt	13,24
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124		90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348121		90,94	108,24	97,68	Cukrzyca	ryczałt	14,56
	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324		80,46	97,23	97,23	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	14.3, Hormony trzustki - długo-działające analogi insuliny	219,91	249,02	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z	30%	79,17

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
								HbA <sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)		
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	5909990617555	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	213,84	242,64	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA <sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6	30%	72,79

Onglyza (saksagliptyna)

Nr: AOTM-OT-4350-16/2014

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar)	5909990895717		213,84	242,64	242,64	miesiące i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%	72,79

[Źródło: obwieszczenie MZ]