

**Saksagliptyna w połączeniu z metforminą
(Komboglyze®)
w dwulekowej i trójlekowej
terapii doustnej stosowanej
w cukrzycy typu 2**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2014

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

AstraZeneca Pharma Poland
ul. Postępu 18
02-676 Warszawa
tel. +48 (22) 874 35 00
fax +48 (22) 874 35 10

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
AstraZeneca Pharma Poland
Ul. Postępu 18, 02-676 Warszawa
tel. +48 22 874 3506
tel. +48 608 555 515

Cytowanie:

[REDACTED] Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2014.

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	8
Słowa kluczowe	10
1 Cel analizy	11
2 Biorównoważność saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) z saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą	12
3 Populacja (P)	13
3.1 Definicja populacji docelowej	13
3.2 Definicja jednostki chorobowej.....	13
3.3 Klasyfikacja.....	14
3.4 Patogeneza i czynniki ryzyka	15
3.5 Objawy.....	16
3.6 Epidemiologia.....	17
3.7 Liczebność populacji docelowej.....	20
3.8 Historia naturalna.....	24
3.9 Rokowanie	26
3.10 Rozpoznanie i diagnostyka	27
3.11 Leczenie.....	28
3.12 Rekomendacja kliniczne	29
3.12.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2014 r.).....	29
3.12.2 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (2012 r.)	32
3.12.3 Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (2012 r.)	35
3.12.4 Wytyczne <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (2009/2013 r.)... ..	38
3.12.5 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2013 r.).....	40
3.12.6 Podsumowanie.....	44
3.13 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne - saksagliptyna.....	45
4 Oceniana interwencja (I) – saksagliptyna/metformina	51

4.1	Dane produktu	51
4.2	Mechanizm działania	51
4.3	Zarejestrowane wskazania	52
4.4	Dawkowanie i sposób podania	53
4.5	Przedawkowanie	54
4.6	Przeciwwskazania	55
4.7	Działania niepożądane	55
5	Interwencje alternatywne – komparatory (C)	61
5.1	Aktualny status finansowania	61
5.2	Stanowiska AOTM w cukrzycy	62
5.3	Wybór komparatorów	77
5.4	Pochodna sulfonilomocznika	82
5.4.1	Mechanizm działania	82
5.4.2	Zarejestrowane wskazania	83
5.4.3	Dawkowanie i sposób podania	83
5.4.4	Przedawkowanie	85
5.4.5	Przeciwwskazania	85
5.4.6	Działania niepożądane	85
5.5	Insulina	87
5.5.1	Mechanizm działania	90
5.5.2	Zarejestrowane wskazania	90
5.5.3	Dawkowanie i sposób podania	91
5.5.3.1	Insulina izofanowa	91
5.5.3.2	Insulina glargine	91
5.5.3.3	Insulina detemir	92
5.5.4	Przedawkowanie	92
5.5.5	Przeciwwskazania	93
5.5.6	Działania niepożądane	93
5.5.6.1	Insulina izofanowa	93
5.5.6.2	Insulina glargine	94
5.5.6.3	Insulina detemir	95

5.6	Inhibitor DPP-4.....	96
5.6.1	Mechanizm działania.....	97
5.6.2	Zarejestrowane wskazania.....	98
5.6.3	Dawkowanie i sposób podania.....	99
5.6.4	Przedawkowanie.....	100
5.6.5	Przeciwwskazania.....	100
5.6.6	Działania niepożądane.....	100
6	Efekty zdrowotne (O).....	106
7	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	108
8	Problem decyzyjny wg PICO.....	113
9	Spis tabel.....	115
10	Spis rycin.....	117
11	Piśmiennictwo.....	118

Skróty i akronimy

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>the American Diabetes Association</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CDA	Kanadyjskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>Canadian Diabetes Association</i>)
DPP-4	dipeptydyl-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i>)
EASD	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą (ang. <i>the European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FPG	zmiana poziomu glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
MET	metformina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PPAR- γ	aktywowany przez proliferatory peroksyosomów receptor gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>)
PPG	poziomu glukozy po posiłku (ang. <i>postprandial glucose</i>)

PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
■	■
SAX	saksagliptyna
SAX/MET	saksagliptyna w połączeniu z metforminą
SGLT	transporter glukozy zależny od sodu (ang. <i>sodium-glucose linked transporter</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUL	pochodne sulfonilomocznika
TZD	tiazolidynodion
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Słowa kluczowe

saksagliptyna w połączeniu z metforminą, cukrzyca typu 2, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych saksagliptyny w połączeniu z metforminą (SAX/MET, Komboglyze®, AstraZeneca AB) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 u dorosłych.

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

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

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

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

2 Biorównoważność saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) z saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia tabletkami Komboglyze, jednakże wykazano biorównoważność produktu Komboglyze® z saksagliptyną (Onglyza®) i metforminą stosowanymi w skojarzeniu.

Wyniki badań biorównoważności przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wykazują, że stosowanie tabletek Komboglyze® w skojarzeniu z metforminy chlorowodorkiem jest równoważne ze skojarzoną terapią saksagliptyną i metforminy chlorowodorkiem w odpowiednich dawkach, podawanymi w oddzielnych tabletkach.⁶⁴

Na podstawie Komboglyze®: EPAR - *Public Assessment Report*¹ zidentyfikowano 3 badania biorównoważności połączenia (SAX/MET) ze skojarzeniem (SAX+MET). Badanie CV181-121² dla saksagliptyny 2,5 mg i metforminy 850 mg zostało uznane przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) jako kluczowe badanie biorównoważności, dodatkowo wskazano po jednym badaniu dla dawki saksagliptyny 2,5 mg i metforminy 500 mg (CV181-118)³ i 1000 mg (CV181-092)⁴.

Wyniki badań dowodzących biorównoważność zostały uznane przez EMA i 24 listopada 2011 r. preparat Komboglyze® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

W związku z wykazaną biorównoważnością wnioskowanie dotyczące terapii saksagliptyną w połączeniu z metforminą (SAX/MET; Komboglyze®) można uogólnić na terapię saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą (SAX+MET).

3 Populacja (P)

3.1 Definicja populacji docelowej

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

w dwulekowej terapii doustnej:

- kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;

w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika:

- kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i światowych wytycznych leczenia chorych z cukrzycą typu 2 oraz jest spójne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem innych preparatów złożonych zawierających lek z klasy inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 i metforminę – patrz rozdz. 3.12, 3.13 i 5.

3.2 Definicja jednostki chorobowej

Cukrzyca (ang. *diabetes mellitus*) to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (tj. podwyższonym stężeniem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (definicja Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization, WHO*).^{5,6,7}

Cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM*; dawniej nazywana insulinoniezależną, ang. *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM*) jest najczęstszą postacią cukrzycy. Charakteryzuje się zaburzeniem działania i wydzielania insuliny, przy czym każda z tych nieprawidłowości może dominować. W cukrzycy klinicznie jawnej zwykle obecne są oba te zaburzenia.⁸

3.3 Klasyfikacja

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

- uwzględnia czynniki etiologiczne;
- umożliwia modyfikację przynależności do typu cukrzycy w miarę odkrywania etiologii.⁷

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.⁹

Zgodnie z klasyfikacją WHO i ADA wyróżniono następujące typy cukrzycy:

- 1) cukrzyca typu 1 (spowodowana całkowitym zniszczeniem komórek β trzustki, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny):
 - wywołana procesem immunologicznym;
 - idiopatyczna;
- 2) cukrzyca typu 2 (główną przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny oraz postępujące upośledzenie wydzielania insuliny, rozwijające się w warunkach insulinooporności);
- 3) inne typy cukrzycy:
 - defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β ;
 - defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny;
 - choroby trzustki;
 - choroby układu dokrewnego;
 - wywołane lekami;
 - choroby infekcyjne;
 - rzadkie formy o podłożu immunologicznym;
 - inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą;
- 4) cukrzyca ciążowa.^{7,10,11}

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

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

3.4 Patogeneza i czynniki ryzyka

Osoby, u których rozwija się cukrzyca typu 2, dziedziczą zestaw genów powodujących oporność tkanki na działanie insuliny. W wątrobie insulinooporność przejawia się jako nadprodukcja glukozy w fazie bazalnej pomimo hiperinsulinemii na czczo oraz zaburzenie supresji wątrobowej produkcji glukozy w odpowiedzi na insulinę po posiłku. W tkance mięśniowej insulinooporność objawia się jako zaburzony wychwyt glukozy po spożyciu posiłku zawierającego węglowodany i powoduje wzrost wartości glikemii poposiłkowej. Chociaż insulinooporność jest uwarunkowana genetycznie, epidemiczny wzrost przypadków cukrzycy obserwowany w krajach, w których dochodzi do niekorzystnych zmian stylu życia, wiąże się z narastaniem otyłości i brakiem aktywności fizycznej. Zarówno otyłość, jak i zmniejszona aktywność fizyczna są stanami odpowiadającymi za insulinooporność, które – jeśli nałożą się na uwarunkowaną genetycznie oporność na działanie insuliny – powodują znaczne obciążenie komórek beta trzustki, zmuszonych zwiększać produkcję insuliny, tak aby przewyciężyć oporność na działanie tego hormonu. Dopóki komórki beta zwiększają produkcję insuliny na tyle, aby przewyciężyć insulinooporność, tolerancja glukozy jest prawidłowa. Jednak wraz z upływem czasu wydolność komórek beta zmniejsza się i następuje wzrost wartości początkowo glikemii poposiłkowej, a następnie glikemii na czczo, co prowadzi do rozwoju jawnej cukrzycy. Hiperglikemia i złe wyrównanie metaboliczne mogą dalej obniżać wrażliwość na działanie insuliny, ale głównie to niewydolność komórek beta odpowiada za tempo rozwoju choroby.¹²

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

- starzenie się społeczeństwa (wiek >45 lat),
- nadwagę (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*, BMI \geq 25 kg/m²),
- otyłość brzuszna (BMI \geq 30 kg/m²),
- brak aktywności fizycznej,
- dietę wysokokaloryczną,
- pochodzenie etniczne (np. Afroamerykanie, Latynoamerykanie, rdzenni Amerykanie, Amerykanie pochodzenia azjatyckiego, Polinezyjczycy),
- obciążający wywiad rodzinny,
- palenie papierosów,
- nadmierne spożycie alkoholu,
- urodzenie dziecka o masie >4 kg,
- cukrzycę ciążarnych w wywiadzie,
- nadciśnienie tętnicze (\geq 140/90 mmHg),
- dyslipidemię (niskie stężenie HDL<40 mg/dl i/lub wysokie triglicerydów >250 mg/dl),
- nieprawidłową glikemię na czczo (100–125 mg/dl, 5,6–6,9 mmol/l),
- upośledzoną tolerancję glukozy (stężenie glukozy 140–199 mg/dl w drugiej godzinie testu; 7,8–11,0 mmol/l),

- stosowanie leków diabetogennych (np. glikokortykosteroidy, katecholaminy, tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne, β -adrenolityki).¹³

3.5 Objawy

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

- wzmożone pragnienie (polidypsja),
- wielomocz (poliuria),
- oddawanie moczu w nocy,
- utrata masy ciała (chudnięcie),
- zmęczenie/osłabienie i senność,
- zwiększona potliwość,
- zwiększony apetyt,
- zaburzenia widzenia i koncentracji,
- upośledzenie gojenia się ran,
- świąd skóry,
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych,
- zakażenia grzybicze lub bakteryjne,
- kurcze mięśni.¹³

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

Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.¹⁴

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

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

Znaczna hiperglikemia prowadzi do stanów przedśpiączkowych i kwasicy metabolicznej. Czasami do kwasicy mleczanowej może także dochodzić u chorych leczonych metforminą po spożyciu alkoholu lub przy jej zastosowaniu mimo istniejących przeciwwskazań, tj. niewydolności nerek, czy uszkodzenia wątroby.¹³

Cukrzyca typu 2 w początkowym okresie ma przebieg pozornie bezobjawowy (ponad 50% przypadków) lub łagodny. Konsekwencje cukrzycy pojawiają się dopiero po kilku latach stopniowo narastającej hiperglikemii. Objawami klinicznymi późnych powikłań cukrzycy są zaburzenia widzenia w przebiegu zaawansowanej retinopatii, niema choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, zawał, miażdżycy, udar, niewydolność nerek, polineuropatia i wzrost ryzyka stopy cukrzycowej, a w końcu zespół stopy cukrzycowej. Ten ostatni występuje dość często, bo u 6-10% chorych na cukrzycę i jest powodem prawie 50% amputacji kończyn dolnych w Polsce.¹³

3.6 Epidemiologia

Według Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) chorobowość cukrzycy na świecie ocenia się na poziomie 8,3% populacji.¹⁵

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) wynika, że obecnie na świecie na cukrzycę

choruje ponad 194 mln ludzi, a według szacunków WHO w 2025 roku liczba chorych może przekroczyć 300 mln.¹³

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.¹⁶

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

Tab. 2. Występowanie cukrzycy typu 2 w różnych krajach świata (szacunkowe liczby bezwzględne, mln).¹⁷

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

W Polsce cukrzyca typu 2 dotyczy 12-15% chorych po 40. roku życia, zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ogólną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na ok. 2 mln.¹³ Według innych danych, obecnie na cukrzycę w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie poddaje się stosownemu leczeniu. Ponad 3 000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.¹⁸

Wskaźnik częstości występowania cukrzycy typu 2 standaryzowany do całej populacji Polski wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową.¹⁹

Badania prowadzone w trzech ośrodkach: krakowskim, lubelskim i łódzkim, oceniające częstość cukrzycy w wieku powyżej 35 roku życia, wykazały kolejno 10,77%; 15,6% i 15,7%. W porównaniu z wynikami badań ośrodka wrocławskiego z 1986 roku (3,71%) nastąpił ponad 3-krotny wzrost częstości cukrzycy typu 2.¹⁹

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) liczbę chorych ≥ 15 r. ż. z cukrzycą w 2009 roku oszacowano na 1 696,8 tys., co stanowi 5,3% populacji osób ≥ 15 r. ż. Leki na cukrzycę zostały przepisane przez lekarzy 1 482,2 tys. chorym ≥ 15 r. ż.²⁰

W poniższej tabeli przedstawiono szacowaną liczebność populacji Polski w kolejnych latach oraz liczebność populacji ≥ 18 r. ż. na podstawie prognoz Głównego Urzędu Statystycznego,²¹ a także oszacowane liczebności chorych z cukrzycą, przy założeniu stałej chorobowości na poziomie 5,3% (oszacowanej dla roku 2009).²⁰

Tab. 3. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS.^{20,21}

Rok	Liczebność populacji Polski	Liczebność populacji Polski ≥ 18 r. ż.	Liczebność populacji Polski ≥ 18 r. ż. z cukrzycą
2013	38 495 659	31 500 998	1 669 553
2014	38 461 750	31 530 943	1 671 140
2015	38 419 004	31 538 160	1 671 523
2020	38 137 795	31 406 474	1 664 543

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w kilka lat po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej (badanie Witek 2012). W ramach projektu kwestionariusze dotyczące danych pacjentów z cukrzycą były wypełniane przez lekarzy diabetologów w 39 różnych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. Na podstawie rejestru wykazano, że cukrzyca typu 2 występowała u 80,9% chorych z cukrzycą.²²

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

Tab. 4. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach.^{20,21,22}

Rok	Liczebność populacji Polski ≥ 18 r. \dot{z} . z cukrzycą typu 2
2013	1 350 668
2014	1 351 952
2015	1 352 262
2020	1 346 615

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana).²³

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność- ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. W poniższej tabeli przedstawiono populację chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie danych NFZ.²³

Tab. 5. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.²³

	2011	2012
Cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580

3.7 Liczebność populacji docelowej

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

w dwulekowej terapii doustnej:

- kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub

u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;

w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika:

- kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

Ze względu na brak danych epidemiologicznych dających możliwość uwiarygodnienia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z innych krajów europejskich.

W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja Oceny Technologii Medycznych uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski - w 2014 roku jest to Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.²⁴

Poniżej przedstawiono dane na temat okresu i poziomu refundacji saksagliptyny w połączeniu z metforminą oraz saksagliptyny w krajach o zbliżonym PKB *per capita* do Polski w oparciu o dane Wnioskodawcy.

Tab. 6. Refundacja saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w krajach o zbliżonym PKB *per capita* do Polski (dane Wnioskodawcy).

Kraj	Refundacja	Poziom refundacji
██████	██	██████
██████	██	██████
██████		████████████████████
██████	██	██████
██████████		████████████████████
██████	██	██████
██████	██	██████
██████████	██	██████

██

Tab. 7. Refundacja saksagliptyny (Onglyza®) w krajach o zbliżonym PKB *per capita* do Polski (dane Wnio sko dawcy).

Kraj	Rozpoczęcie refundacji	Poziom refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]



3.8 Historia naturalna

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającym się przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeśli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo (otyłość, mała aktywność fizyczna) współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, to hiperinsulinemia (kompensująca hiperglikemię) może się długo utrzymywać i sprzyjać postępowi miażdżycy. Kiedy rezerwy wydzielnicze komórek β zaczynają się wyczerpywać, skuteczne jest wdrożenie, oprócz leków poprawiających insulinowrażliwość, także leków pobudzających wydzielanie insuliny. Dalsze wyczerpywanie się rezerw komórek β jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i wymagane jest rozpoczęcie leczenia insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.⁷

Powikłania powodowane przez cukrzycę można podzielić na dwie grupy:

- ostre - zagrażające życiu zaburzenia metaboliczne wynikające zwykle z opóźnień, błędów lub szczególnych trudności w leczeniu; duże znaczenie w ich powstaniu mają np. ostre infekcje, urazy, stosowanie leków diabetogennych, są to więc stany i choroby wymagające nowych adaptacji metabolicznych,
- przewlekłe - powstające w wyniku długotrwałego, patogenicznego działania hiperglikemii na układ naczyniowy, nerwowy, a także - w mniejszym stopniu - na inne narządy i układy.²⁵

Ostre powikłania cukrzycy

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

- cukrzycowa kwasica i śpiączka ketonowa,
- nieketonowy cukrzycowy zespół hipermolalny,
- kwasica i śpiączka mleczanowa.²⁵

Współczesne leczenie cukrzycy, edukacja pacjentów, dostępność do insuliny sprawiły, że ostre powikłania cukrzycy występują coraz rzadziej i w zasadzie nie stanowią podstawowego problemu klinicznego. Natomiast leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy jest w dalszym ciągu przedmiotem bardzo intensywnych badań. W następstwie przewlekłych powikłań u chorych z cukrzycą typu 1 następuje skrócenie życia średnio o 16-20 lat, a u chorych z cukrzycą typu 2 o 4-6 lat. Przewlekłe powikłania cukrzycy są następstwem zaburzeń metabolicznych typowych dla cukrzycy, ale także są wyrazem wpływu innych czynników, nie zawsze związanych z cukrzycą.²⁶

Do **przewlekłych powikłań** cukrzycy należą:

- mikroangiopatia cukrzycowa (retinopatia i nefropatia),
- neuropatia cukrzycowa,
- makroangiopatia cukrzycowa (zmiany dotyczą naczyń wieńcowych, mózgowych i kończyn dolnych).²⁶

Retinopatia cukrzycowa

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

Nefropatia cukrzycowa

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

Neuropatia cukrzycowa

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

Makroangiopatia cukrzycowa

Makroangiopatia cukrzycowa obejmuje chorobę niedokrwienną serca, chorobę naczyńową mózgu i chorobę naczyńową nóg. W przeciwieństwie do mikroangiopatii cukrzycowej, której można potencjalnie zapobiegać, makroangiopatia wywiera niekorzystny wpływ na stan zdrowia i czas przeżycia chorych na cukrzycę głównie typu 2. W przeciwieństwie do mikroangiopatii, gdzie niekorzystny wpływ hiperglikemii został jednoznacznie udowodniony, na rozwój makroangiopatii ma niewątpliwie wpływ hiperglikemia oraz inne czynniki, nie zawsze związane z cukrzycą. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 ok. 1/3, a u chorych na cukrzycę typu 2 ok. 3/4 zgonów spowodowane jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Miażdżycza tętnic u pacjentów chorych na cukrzycę wykazuje tendencję do częstszego i bardziej rozlanego występowania w obrębie tętnic obwodowych, szczególnie tętnic wieńcowych i w tętnicach kończyn dolnych. Ryzyko wystąpienia pierwszego zawału u chorych na cukrzycę typu 2 wynosi 20% i jest takie samo, jak ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych bez cukrzycy; ryzyko wystąpienia drugiego zawału u chorych na cukrzycę wzrasta do 45%.^{26,27}

Wykazano, że niższy poziom glukozy, odzwierciedlany poziomem HbA_{1c} wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.²⁸

3.9 Rokowanie

Cukrzyca charakteryzuje się 2-4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu.¹⁸ Zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań jest możliwe poprzez normalizację glikemii, wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego.²⁹

Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniano dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.⁷

Cukrzyca jest główną przyczyną ślepoty u dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn, a także głównym czynnikiem ryzyka (równoważnikiem) niedokrwiennej choroby serca, zawału serca, udaru mózgu, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz wad wrodzonych u noworodków. Choroba ta skraca średni oczekiwany okres życia przeciętnie o 10-15 lat.³⁰

Wskaźnik umieralności z powodu cukrzycy to stosunek liczby zmarłych na cukrzycę w ciągu roku do wielkości populacji ogólnej. W Polsce wskaźnik ten kształtuje się prawdopodobnie na poziomie 13,0-14,0 na 100 tysięcy, jednak nie są to dane obiektywne. W latach 90. kształtował się on następująco: w 1990 roku 15,2 na 100 tysięcy; w 1995 roku 13,0 na 100 tysięcy i w 1996 roku 13,1 na 100 tysięcy.¹⁹

3.10 Rozpoznanie i diagnostyka

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

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

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

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

- oznaczenie stężenia glukozy przygodnej w przypadku występowania objawów hiperglikemii – jeśli wynosi \geq 200 mg/dl (\geq 11,1 mmol/l), wynik ten jest podstawą

do rozpoznania cukrzycy; jeśli <200 mg/dl, należy wykonać oznaczenie glikemii na czczo w osoczu/surowicy krwi żyłnej;

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

Obecnie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca stosowania oznaczenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do diagnostyki cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną HbA_{1c} w rozpoznaniu cukrzycy dla polskiej populacji.³¹

3.11 Leczenie

W leczeniu cukrzycy typu 2 należy uwzględnić: edukację, dietę, wysiłek fizyczny i farmakoterapię. Postępowanie terapeutyczne powinno być zawsze dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego i uwzględniać: wiek, choroby współistniejące, styl życia, status materialny chorego, a także umiejętność samokontroli oraz motywację do walki z chorobą.³²

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

- leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonylomocznika;
- leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu (**metformina**);
 - leki hamujące α -glukozydazę (inhibitory α -glukozydazy);
 - agoniści receptora GLP-1;
 - inhibitory DPP-4, zwane gliptynami (m.in. **saksagliptyna**).⁷

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

Ponieważ cukrzyca typu 2 jest chorobą o charakterze postępującym, leczenie należy modyfikować z upływem czasu. Zasadniczą cechą nowoczesnego leczenia cukrzycy jest indywidualne podejście do każdego chorego, zarówno przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia i jego celach, jak i przy wyborze leków. Podejmując decyzję o zmianie leczenia, należy uwzględniać cechy danego pacjenta oraz jego preferencje, i wybierając kolejny lek doustny, brać pod uwagę nie tylko jego skuteczność (wpływ na

HbA_{1c}), ale też ryzyko hipoglikemii u danego chorego, wpływ na masę ciała, możliwe działania uboczne oraz koszt. Pomocne może być określenie aktualnie dominującego mechanizmu patogenetycznego – insulinooporności albo upośledzenia wydzielania insuliny. Na przewagę insulinooporności wskazują: otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²), otyłość brzuszna, zwiększone stężenie insuliny na czczo lub zwiększony wskaźnik insulinooporności [HOMA IR] >5 pkt.⁷

Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2014) saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą umiejscowiona jest w drugim z czterech etapów leczenia cukrzycy typu 2, w ramach terapii doustnej skojarzonej (dwu- lub trójlekowej), przed insulinoterapią.³¹

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

3.12 Rekomendacja kliniczne

3.12.1 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2014 r.)

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

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

Etap I – monoterapia:

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

związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;

Etap II – terapia doustna skojarzona:

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

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

Etap III:

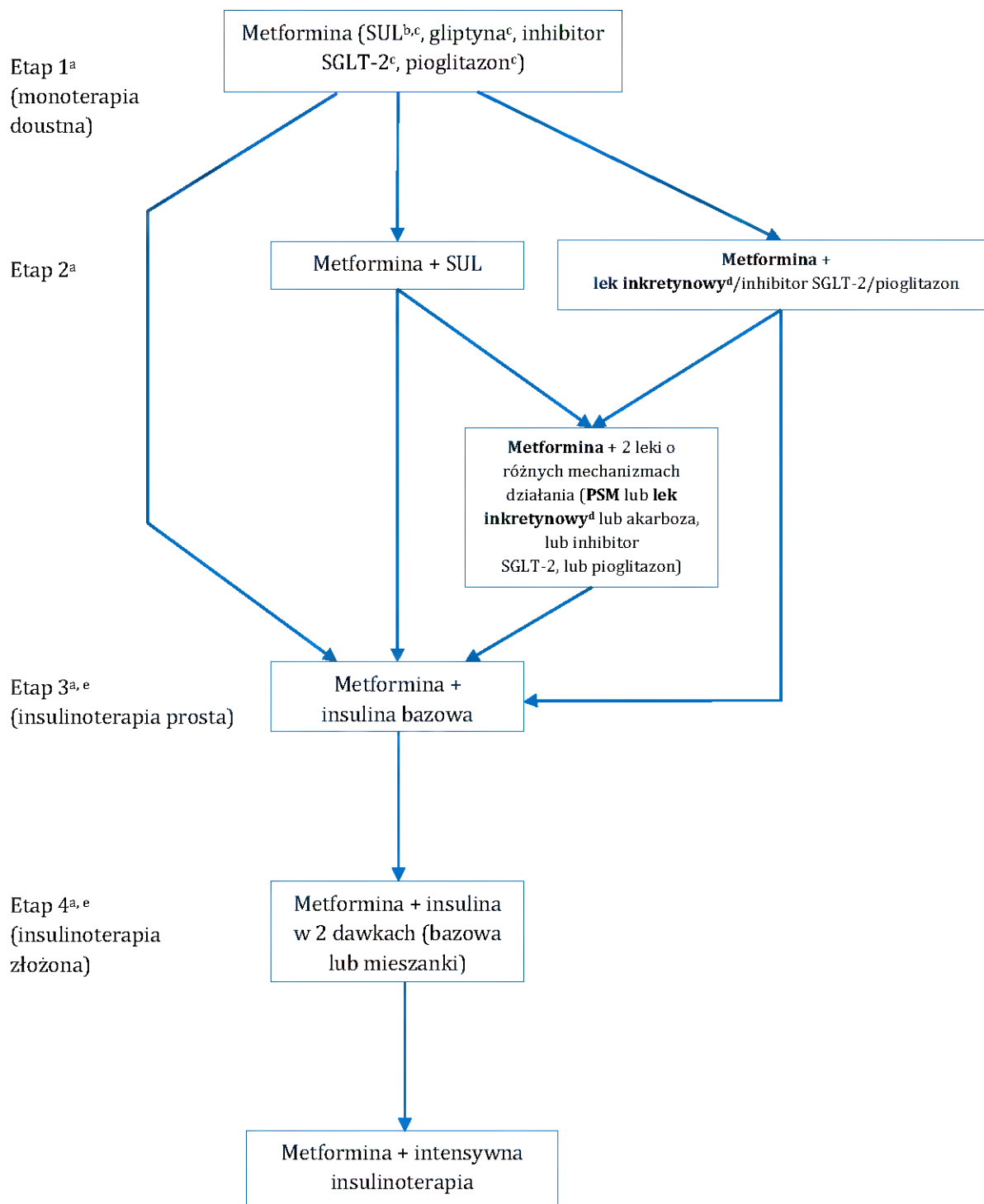
- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej – insulina NPH, analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Etap IV:

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.³¹

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

Ryc. 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.³¹



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

3.12.2 Wytyczne Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (2012 r.)

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

I linia leczenia:

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

II linia leczenia:

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

III linia leczenia:

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

IV linia leczenia:

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

Insulinoterapia:

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

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

Rozpocząć insulinoterapię przy zastosowaniu:

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

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

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

Opieka kompleksowa (zawiera najbardziej aktualne i kompletne leczenie) w przypadku terapii II rzutu jako dodatkową opcję podaje pompy insulinowe.³³

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

Ryc. 2. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (zgodnie z zaleceniami IDF 2012 r.).³⁴



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

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

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

Etap I (monoterapia, etap początkowy):

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

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

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

Etap III (terapia trójlekowa):

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

Etap IV:

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

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

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

Z początkowych etapów leczenia istnieje prawdopodobieństwo szybkiej progresji i przejście od razu do leczenia przy zastosowaniu złożonej insulinoterapii u chorych z ciężką hiperglikemią (np. HbA_{1c} np. $\geq 10-12\%$).³⁵

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

Według wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 z 2008 r.³⁶ (częściowo uaktualnionych w zaleceniach klinicznych z roku 2009³⁷) lekiem pierwszego rzutu, stosowanym w **monoterapii** w pierwszym etapie leczenia cukrzycy jest metformina. W przypadku niepowodzenia monoterapii, wytyczne NICE zalecają rozpoczęcie **terapii dwulekowej**, a w przypadku utrzymującego się braku kontroli stężenia glukozy we krwi – **terapię trójlekową lub insulinoterapię**. Opis w odniesieniu do terapii dwulekowych i trójlekowych podano poniżej.

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

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

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

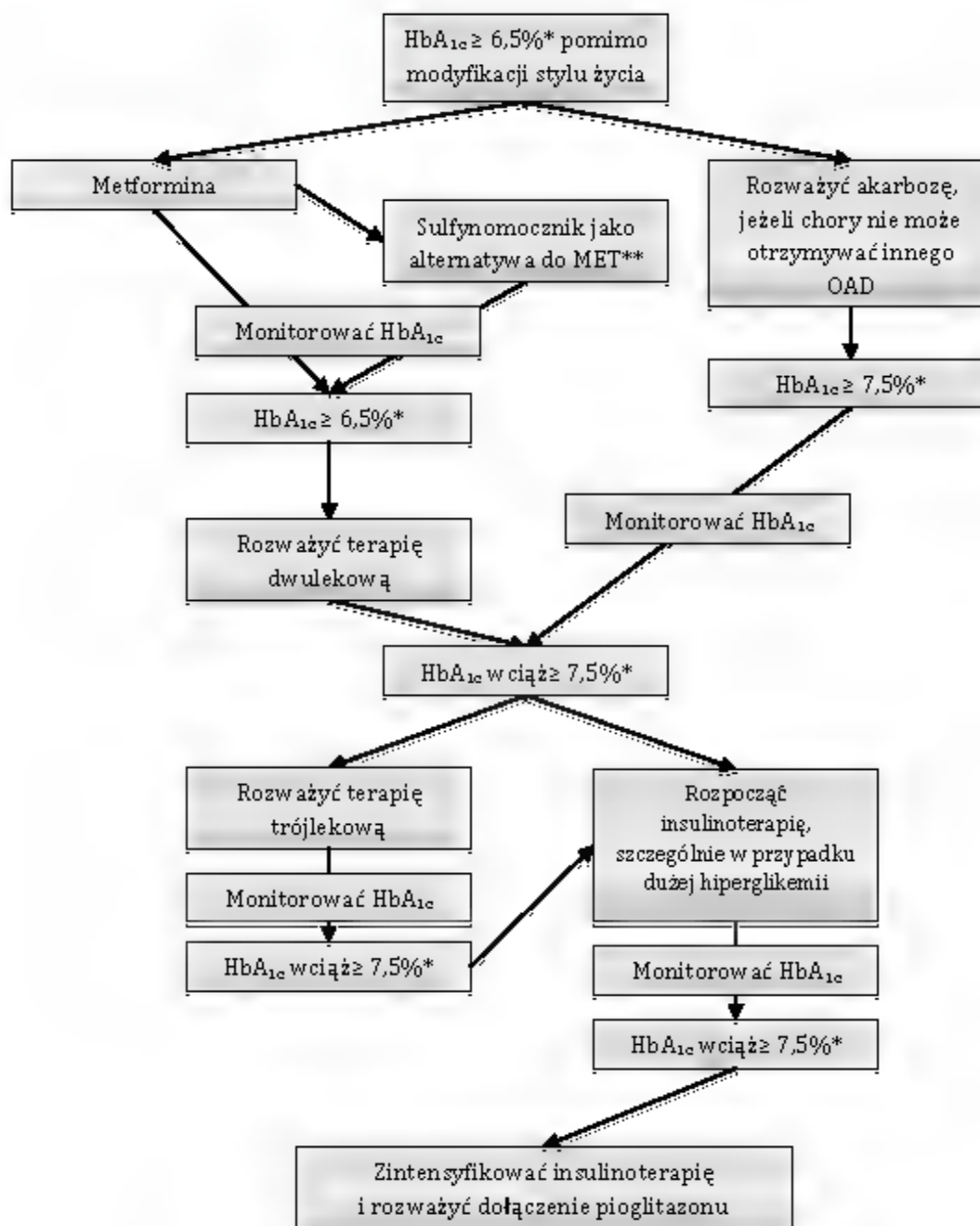
- sitagliptyna lub pioglitazon jako opcje alternatywne dla insulinoterapii, jeżeli nie jest akceptowana przez chorego;
- eksenatyd (podawany 2 razy dziennie) – rozważyć dołączenie leku do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² pochodzenia europejskiego* i problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI <35 kg/m², u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością;^{39,38}

* z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych.

- ekstenatyd o przedłużonym uwalnianiu – w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazylidynodionem – u chorych z BMI ≥ 35 kg/m² pochodzenia europejskiego (z odpowiednią korektą dla innych grup etnicznych) i specyficznymi psychologicznymi lub medycznymi problemami związanymi z dużą masą ciała, lub u chorych z BMI <35 kg/m², u których leczenie insuliną może mieć znaczące implikacje zawodowe lub utrata masy ciała może przynieść znaczące korzyści w odniesieniu do chorób współistniejących związanych z otyłością;^{39,38}
- kanagliflozyna – w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazylidynodionem;
- liraglutyd – w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i tiazylidynodionem;

Na poniższej rycinie przedstawiono algorytm postępowania zaproponowany przez NICE z maja 2011 r., uaktualniony w kwietniu 2013 r.³⁹

Ryc. 4. Leczenie obniżające stężenie glukozy w krwi w cukrzycy typu 2.³⁹



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

* lub ustalonej wartości;

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

3.12.5 Zalecenia Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (2013 r.)

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

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

[†] Najlepszy z dowodów był na poziomie 1.

[‡] W oparciu o przegląd systematyczny lub metaanalizy wysokiej jakości badań RCT (randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. *randomized controlled trial*).

[§] Najlepszy z dowodów był na poziomie 2.

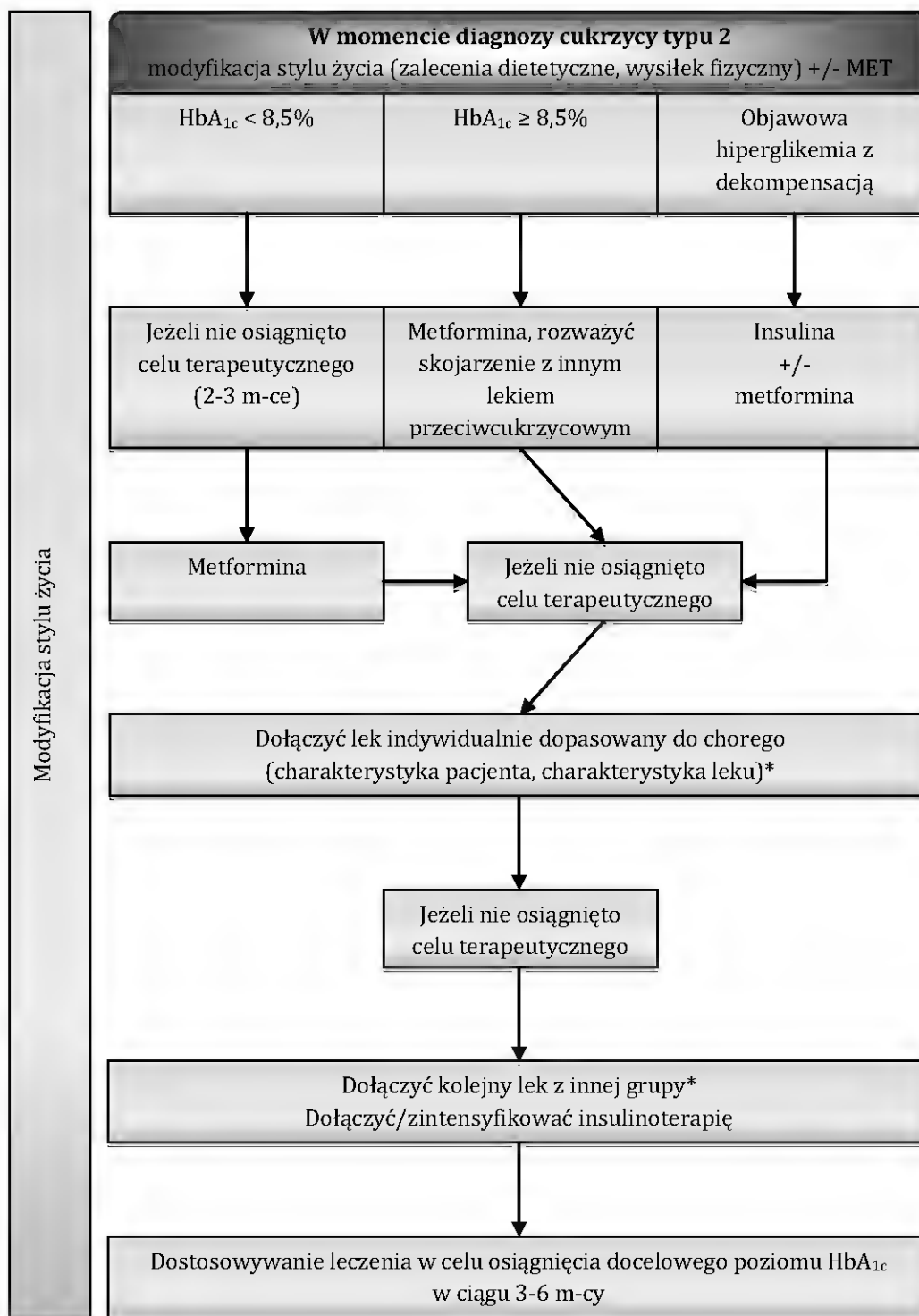
dowodów 2**] oraz w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [siła zalecenia D - konsensus)].

- Wszystkie osoby z cukrzycą typu 2 aktualnie stosujące lub rozpoczynające leczenie insuliną lub lekami stymulującymi wydzielanie insuliny należy poinformować o zapobieganiu, rozpoznawaniu i leczeniu polekowych hipoglikemii [siła zalecenia D - konsensus].⁴⁰

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

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

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



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

3.12.6 Podsumowanie

Polskie wytyczne (PTD 2014 r.):

Terapia doustna skojarzona (tj. etap II):

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

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

Wytyczne międzynarodowe (IDF 2012 r.):

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

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

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

Wytyczne międzynarodowe (ADA/EASD 2012 r.):

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

Wytyczne brytyjskie (NICE 2013 r.):

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

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

Wytyczne kanadyjskie (CDA 2013 r.):

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

Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany.

3.13 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne - saksagliptyna

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje wybranych zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w cukrzycy. Dodatkowo przedstawiono rekomendacje dotyczące saksagliptyny (Onglyza®; rekomendacje wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, AOTM, patrz rozdz. 5.2).

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

Nie odnaleziono rekomendacji.⁴¹

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

Transparency Committee **rekomenduje** umieszczenie produktu Komboglyze w wykazie leków refundowanych ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne, jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii, lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach (poziom refundacji: 65%; rekomendacja z dnia 14.03.2012 r.).⁴²

Transparency Committee **rekomenduje** umieszczenie produktu Komboglyze (saksagliptyna + metformina) w wykazie leków refundowanych ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z insuliną, do czasu ponownej oceny gliptyn (rekomendacja z dnia 15.05.2013 r.).⁴³

Transparency Committee **rekomenduje** umieszczenie saksagliptyny w wykazie leków refundowanych 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:

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

Transparency Committee zwraca jednak uwagę na konieczność przeprowadzenia badań na reprezentatywnej grupie chorych z cukrzycą typu 2 z Francji (poziom refundacji: 65%; rekomendacja z dnia 02.12.2009 r.).⁴⁴

Transparency Committee **nie rekomenduje** umieszczenia saksagliptyny w wykazie leków refundowanych ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z insuliną (rekomendacja z dnia 15.05.2013 r.). Według *Transparency Committee* korzyść ze stosowania saksagliptyny, oszacowana na podstawie dostępnych badań, jest niewystarczająca do refundacji.⁴⁵

Transparency Committee **rekomenduje** umieszczenie saksagliptyny w wykazie leków refundowanych ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z insuliną i metforminą, do czasu ponownej oceny gliptyn (rekomendacja z dnia 15.05.2013 r.).⁴⁵

- Rekomendacja PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia)

Na podstawie opinii z kwietnia i listopada 2013 roku PBAC **rekomenduje umieszczenie produktu Komboglyze (saksagliptyna + metformina) w wykazie leków refundowanych ze środków publicznych**, w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z HbA_{1c} >7% pomimo leczenia metforminą, nieleczonych inhibitorem DPP-4, tiazolidynodionem lub agonistą GLP-1 (lub u chorych z poziomem glukozy we krwi >10 mmol/l w przypadkach, gdy ocena HbA_{1c} jest niewłaściwa) oraz u chorych stosujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek.^{46,47}

Na podstawie opinii z marca 2010 roku PBAC **rekomenduje umieszczenie saksagliptyny w wykazie leków refundowanych ze środków publicznych**, w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u chorych z $HbA_{1c} > 7\%$ pomimo leczenia zarówno metforminą, jak i pochodną sulfonylomocznika, u których stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane. Refundacja była rekomendowana na podstawie analizy minimalizacji kosztów saksagliptyny 5 mg/d w porównaniu z jednakowo skuteczną dawką sitagliptyny (100 mg/d). Saksagliptyna była umieszczona w wykazie leków refundowanych dnia 1.06.2011 r.

Na podstawie opinii z lipca 2012 roku PBAC **odrzuca rekomendację dla saksagliptyny w terapii skojarzonej z insuliną (z metforminą lub bez niej)** ze względu na niewystarczające porównanie z odpowiednimi komparatorami, niepewną porównywalną skuteczność kliniczną oraz niepewną kosztową efektywność.⁴⁸

- Rekomendacja AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group, Walia)

Od dnia 09.01.2012 r. **saksagliptyna jest rekomendowana** przez AWMSG do stosowania w ramach *NHS Wales* u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, w celu poprawy kontroli glikemii w terapii skojarzonej.⁴⁹

Od dnia 07.08.2012 r. **saksagliptyna jest rekomendowana** przez AWMSG do stosowania w ramach *NHS Wales* u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii, w terapii skojarzonej z insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie tylko samej insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.⁵⁰

Od dnia 06.12.2013 r. **saksagliptyna jest rekomendowana** przez AWMSG do stosowania w ramach *NHS Wales* u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii, jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.⁵¹

Na podstawie opinii z dnia 06.12.2013 r., ze względu na brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, **saksagliptyna nie może być przyjęta do** stosowania w ramach *NHS Wales* u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii, w monoterapii u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących wyłącznie dietę i wysiłek fizyczny, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.⁵²

- Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

Na podstawie opinii z dnia 10.05.2013 r. SMC **zaakceptował produkt Komboglyze (saksagliptyna + metformina) do ograniczonego stosowania** w ramach *NHS Scotland* u dorosłych chorych po nieskuteczności metforminy lub u chorych stosujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek. Produktu Komboglyze może być stosowany u chorych, u których połączenie saksagliptyny i metforminy stanowi odpowiednią terapię oraz jedynie w przypadku, kiedy dodanie pochodnej sulfonilomocznika do metforminy jest niewłaściwe.⁵³

Na podstawie opinii z dnia 06.12.2013 r. SMC **zaakceptował produkt Komboglyze (saksagliptyna + metformina) do stosowania** w ramach *NHS Scotland* u dorosłych chorych w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, kiedy stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. U chorych, u których leczenie skojarzone metforminą, pochodną sulfonilomocznika i saksagliptyną jest właściwe, produkt Komboglyze zmniejsza liczbę przyjmowanych tabletek przy niższym koszcie leczenia.⁵⁴

Na podstawie opinii z dnia 05.02.2010 r. SMC **zaakceptował saksagliptynę do ograniczonego stosowania** w ramach *NHS Scotland* u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą, 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 tiazolidynediony. Skuteczność saksagliptyny oceniana na podstawie pomiaru wartości HbA_{1c} jest porównywalna ze skutecznością innych leków z grupy inhibitorów DPP-4. Saksagliptyna wydaje się mieć minimalny wpływ na masę ciała.

Saksagliptyna jest także dopuszczona do stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub tiazolidynedionem w leczeniu cukrzycy typu 2. Dokumentacja złożona przez producenta leku do SMC dotyczy jednak tylko stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą. SMC nie może więc rekomendować stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub tiazolidynedionem.⁵⁵

Na podstawie pierwszej opinii z dnia 13.01.2012 r. SMC **nie rekomenduje** stosowania saksagliptyny w ramach *NHS Scotland* u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie tylko samej insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Uzasadnieniem rekomendacji jest brak złożenia odpowiednich dokumentów dotyczących stosowania produktu w skojarzeniu z insuliną w cukrzycy typu 2 przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.⁵⁶ Na podstawie opinii z dnia 10 października 2014 r. SMC **zaakceptował saksagliptynę do stosowania** w ramach *NHS Scotland* u

dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie tylko samej insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.⁵⁷

Na podstawie opinii z dnia 08.11.2013 r. SMC **zaakceptował saksagliptynę do ograniczonego stosowania** w ramach *NHS Scotland* u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Saksagliptyna stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w ramach inhibitorów DPP-4. Stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika powoduje istotnie statystycznie większą redukcję wartości HbA_{1c} w porównaniu do stosowania placebo. Na podstawie porównań pośrednich wykazano zbliżoną skuteczność saksagliptyny i innych inhibitorów DPP-4.⁵⁸

Na podstawie opinii z dnia 10.03.2014 r. SMC **nie rekomenduje** stosowania saksagliptyny w ramach *NHS Scotland* w monoterapii u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących wyłącznie dietę i wysiłek fizyczny, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.⁵⁹

- Rekomendacja CADTH (Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada)

Na podstawie opinii z dnia 20.06.2014 r. *The Canada Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) **rekomenduje finansowanie** produktu Komboglyze (saksagliptyna + metformina) u chorych, dla których insulina nie stanowi odpowiedniej opcji terapeutycznej lub u chorych stosujących terapię metforminą, pochodną sulfonylomocznika i saksagliptyną, w celu zastąpienia saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach. Koszt produktu Komboglyze nie powinien jednak przekraczać sumy kosztów saksagliptyny i metforminy podawanych osobno.⁶⁰

Na podstawie opinii z dnia 17.06.2010 r. *The Canada Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) **nie rekomenduje finansowania** saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej metforminy lub pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. Uzasadnieniem rekomendacji jest wyższy dzienny koszt stosowania saksagliptyny w porównaniu ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika oraz brak badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę z lekami przeciwcukrzycowymi z innej grupy u chorych niedostatecznie kontrolowanych podczas monoterapii. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność saksagliptyny u chorych po niepowodzeniu leczenia zarówno metforminą, jak i pochodnymi sulfonylomocznika.⁶¹

Na podstawie opinii z dnia 15.11.2013 r. *The Canada Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)* **rekomenduje finansowanie** saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u chorych z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas leczenia skojarzonego metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u których stosowanie insuliny jest niewłaściwe. Koszt stosowania saksagliptyny nie powinien jednak przekraczać kosztu stosowania pozostałych inhibitorów DPP-4. Uzasadnieniem rekomendacji jest wykazanie istotnego statystycznie zmniejszenia wartości HbA_{1c} u chorych leczonych saksagliptyną dodaną do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo.⁶²

- Rekomendacja IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy)

Nie odnaleziono rekomendacji.⁶³

4 Oceniana interwencja (I) – saksagliptyna/metformina

4.1 Dane produktu

Analizowaną interwencją jest saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB) stosowana w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

Dane dotyczące produktu Komboglyze® opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁶⁴

Tab. 13. Zestawienie danych dotyczących saksagliptyny.

Nazwa międzynarodowa	saksagliptyna (saxagliptin) w połączeniu z metforminą (metformin)
Nazwa handlowa	Komboglyze®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki stosowane w cukrzycy. Produkty lecznicze złożone, zawierające leki doustne zmniejszające stężenie glukozy we krwi (A10BD10)
Postać	Tabletki powlekane (saksagliptyna + metformina): 2,5 mg+850 mg lub 2,5mg+1000 mg
Opakowanie handlowe	Wielkość opak.: 14, 28, 56, 60, 112, 196 tabletek
Data dopuszczenia do obrotu	24 listopada 2011 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/11/731/001-014
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB, S151, 85 Södertälje, Szwecja

4.2 Mechanizm działania

Komboglyze łączy w sobie dwa produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi z uzupełniającymi się mechanizmami działania, aby zapewnić właściwą kontrolę glikemiczną u pacjentów z cukrzycą typu 2: saksagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), i metforminy chlorowodorek, pochodną biguanidu.

Saksagliptyna

Saksagliptyna jest bardzo silnym (Ki: 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie

saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP4 przez 24 godziny. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP4 spowodowało dwukrotne do trzykrotnego zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) oraz polipeptydu insulintropowego zależnego od glukozy (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie zależnej od glukozy odpowiedzi komórek beta, co skutkowało zwiększeniem stężeń insuliny i peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, wiązało się z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi wzrostami stężenia glukozy po doustnym obciążeniu glukozą lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2, poprawia kontrolę glikemii w wyniku zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

Metformina

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów, zmniejszającym stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie stymuluje ona wydzielania insuliny, w związku z czym nie powoduje hipoglikemii.

Metformina wykazuje trzy mechanizmy działania:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, co nasila obwodowy wychwyty i zużycie glukozy;
- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów.

4.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt Komboglyze jest wskazany jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii, lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

Produkt Komboglyze jest również wskazany do stosowania w skojarzeniu z insuliną (np. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z

cukrzycą typu 2, u których stosowanie insuliny i metforminy w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt Komboglyze jest także wskazany do stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (tj. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek, zarówno metforminy jak i pochodnej sulfonilomocznika, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

4.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Pacjenci z glikemią, nieodpowiednio kontrolowaną największymi tolerowanymi dawkami metforminy w monoterapii

U pacjentów niewystarczająco kontrolowanych metforminą w monoterapii, należy stosować produkt Komboglyze w dawce odpowiadającej całkowitej dawce dobowej saksagliptyny wynoszącej 5 mg, podawanej w dawkach 2,5 mg dwa razy na dobę, oraz wcześniej stosowanej dawce metforminy.

Pacjenci stosujący wcześniej oddzielnie tabletki saksagliptyny i metforminy

Pacjenci stosujący wcześniej saksagliptynę i metforminę, powinni przyjmować lek w dawkach odpowiadających wcześniej stosowanym.

Pacjenci z glikemią, nieodpowiednio kontrolowaną dwulekową terapią skojarzoną – insuliną i metforminą, lub pacjenci z glikemią kontrolowaną trzylekową terapią skojarzoną – insuliną, metforminą i saksagliptyną, przyjmowanymi w osobnych tabletkach

Dawka produktu Komboglyze powinna dostarczyć 2,5 mg saksagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową saksagliptyny wynosi 5 mg) oraz dawkę metforminy podobną do aktualnie stosowanej dawki. W przypadku, gdy produkt Komboglyze jest stosowany w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

Pacjenci z glikemią nieodpowiednio kontrolowaną dwulekową terapią skojarzoną – pochodną sulfonilomocznika i metforminą lub pacjenci zmieniający trójlekową terapię skojarzoną – saksagliptyną, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, przyjmowanymi w osobnych tabletkach

Dawka produktu Komboglyze powinna dostarczyć 2,5 mg saksagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową saksagliptyny wynosi 5 mg) oraz dawkę metforminy podobną do aktualnie stosowanej dawki. W przypadku, gdy produkt Komboglyze jest stosowany w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne zastosowanie mniejszej dawki pochodnej sulfonilomocznika aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecane dostosowywanie dawek. Nie należy stosować produktu Komboglyze u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie należy stosować produktu Komboglyze u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Metformina i saksagliptyna wydalane są przez nerki, dlatego też produkt Komboglyze należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Konieczne jest kontrolowanie czynności nerek, aby zapobiec kwasicy mleczanowej związanej ze stosowaniem metforminy, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Komboglyze u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Komboglyze powinien być stosowany 2 razy na dobę podczas posiłków, aby zmniejszyć reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego związane z przyjmowaniem metforminy.

4.5 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Komboglyze.

Saksagliptyna

Wykazano, że saksagliptyna podawana doustnie, w dawkach dobowych do 400 mg na dobę przez 2 tygodnie (dawka 80 razy większa od zalecanej dawki) jest dobrze tolerowana, bez znaczącego klinicznie wpływu na odstęp QTc lub na częstość pracy serca. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, stosownie do stanu klinicznego pacjenta. Saksagliptyna i jej główny metabolit mogą być usunięte za pomocą hemodializy (23% dawki przez 4 godziny).

Metformina

Przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest to stan zagrożenia życia, który wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy z organizmu jest hemodializa.

4.6 Przeciwwskazania

Produkt Komboglyze jest przeciwwskazany, jeśli u pacjenta występuje:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie z reakcjami anafilatycznymi włącznie, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy z powodu stosowania leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4);
- cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy;
- umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min);
- ostre stany mogące zaburzać czynność nerek:
- odwodnienie;
- ciężkie zakażenia;
- wstrząs;
- ostre i przewlekłe choroby mogące powodować niedotlenienie tkanek:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego;
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego;
 - wstrząs;
- zaburzenia czynności wątroby;
- ostre zatrucie alkoholowe, choroba alkoholowa;
- karmienie piersią.

4.7 Działania niepożądane

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia tabletkami Komboglyze, jednakże wykazano biorównoważność produktu Komboglyze z saksagliptyną i metforminą stosowanymi w skojarzeniu.

Saksagliptyna

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sześciu randomizowanych podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę glikemii, uczestniczyło 4148 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 3021 otrzymywało saksagliptynę. W randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych (uwzględniając badania rozwojowe oraz doświadczenie zgromadzone podczas stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu), saksagliptyną było leczonych ponad 17 000 pacjentów z cukrzycą typu 2.

W analizie łącznej danych pochodzących od 1681 pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym 882 pacjentów leczonych saksagliptyną 5 mg, zrandomizowanych w pięciu podwójnie zaślepionych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzonych w celu oceny wpływu saksagliptyny na kontrolę

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów, narządów i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 14. Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działanie niepożądane	Częstość działań niepożądanych Leczenie saksagliptyną i metforminą*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często
Zakażenia układu moczowego	Często
Zakażenia błony śluzowej żołądka i jelit	Często
Zakażenia zatok nosa	Często
Zakażenia nosa i gardła	Często**
Zaburzenia układu nerwowego	
Bóle głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	Często

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

** Tylko podczas leczenia rozpoczynającego, skojarzonego;

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

Tab. 15. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

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

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

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

Wyniki badania SAVOR

Badanie kliniczne SAVOR obejmowało 8240 pacjentów leczonych saksagliptyną w dawkach 5 mg lub 2,5 mg raz na dobę oraz 8173 pacjentów przyjmujących placebo. Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych saksagliptyną w tym badaniu była podobna do obserwowanej w grupie placebo (odpowiednio 72,5% versus 72,2%).

Częstość występowania orzeczonych incydentów zapalenia trzustki wynosiła 0,3% zarówno w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną, jak i w grupie pacjentów przyjmujących placebo w populacji zgodnej z zamierzonym leczeniem (ang. *Intent to treat*, ITT).

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości wynosiła 1,1%, zarówno wśród pacjentów leczonych saksagliptyną jak i wśród przyjmujących placebo.

Całkowita częstość występowania zgłaszanych incydentów hipoglikemii (odnotowanych w dzienniczkach pacjentów) wyniosła 17,1% w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną oraz 14,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Odsetek pacjentów ze zgłaszanymi incydentami ciężkich hipoglikemii w okresie leczenia (definiowanymi jako zdarzenia wymagające pomocy innej osoby), był większy w grupie saksagliptyny niż w grupie placebo (odpowiednio 2,1% oraz 1,6%). Zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii obserwowane w grupie pacjentów leczonych saksagliptyną występowało głównie u pacjentów, którzy wyjściowo byli leczeni pochodnymi sulfonilomocznika, a u tych, którzy wyjściowo otrzymywali insulinę lub metforminę w monoterapii nie było obserwowane. Zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz ryzyko ciężkiej hipoglikemii obserwowano głównie u pacjentów z odsetkiem HbA1c <7% w warunkach wyjściowych.

Zmniejszenie liczby limfocytów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych saksagliptyną oraz u 0,4% pacjentów przyjmujących placebo.

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowała z większą częstością w grupie saksagliptyny (3,5%) w porównaniu z grupą placebo (2,8%), przy czym nominalna istotność statystyczna przemawiała na korzyść placebo [HR=1,27; 95% CI 1,07, 1,51]; P=0,007].

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

Saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika: zawroty głowy (często); zmęczenie (często) oraz wzdęcie (często).

Hipoglikemia

Niepożądane reakcje hipoglikemii opracowano na podstawie wszystkich zgłoszeń hipoglikemii; równoległe pomiary stężenia glukozy nie były konieczne. Częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii podczas stosowania saksagliptyny w dawce 5 mg w porównaniu do placebo jako terapia dodana do samej metforminy wynosiła 5,8% vs. 5%. Częstość zgłaszanych przypadków hipoglikemii wynosiła 3,4% u pacjentów stosujących 5 mg saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i 4% w grupie stosującej metforminę w monoterapii. Podczas stosowania jako dodatku do insuliny (z metforminą lub bez metforminy), całkowita częstość występowania odnotowanej hipoglikemii wynosiła 18,4% dla saksagliptyny w dawce 5 mg i 19,9% dla placebo.

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

Badania diagnostyczne

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

Metformina

Dane z badań klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane podane zgodnie z systematyką układową i częstością występowania. Kategorie częstości są ustalane na podstawie danych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego metforminę, dostępnego na terenie Unii Europejskiej.

Tab. 16. Częstość działań niepożądanych identyfikowana podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	Bardzo rzadko
Niedobór witaminy B12*	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Metaliczny posmak w ustach	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Objawy ze strony układu pokarmowego**	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Pokrzywka, rumień, świąd	Bardzo rzadko

* długotrwałe stosowanie metforminy związane było ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B₁₂, co bardzo rzadko skutkuje klinicznie znaczącym niedoborem witaminy B₁₂ (np. anemia megaloblastyczna).

** objawy ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i zmniejszenie łaknienia, występują częściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie.

5 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wytyczne AOTM definiują dodatkowo, że komparatorem powinny zostać te leki, które w analogicznym do wnioskowanego wskazania rekomendowane są przez wytyczne praktyki klinicznej (technologie zgodne ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim).⁶⁵

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 roku podstawowym komparatorem są leki, które są obecnie finansowane ze środków publicznych.⁶⁶

Uzasadnieniem wyboru komparatora jest również: skuteczność terapii, częstość jego stosowania w praktyce oraz cena.

5.1 Aktualny status finansowania

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.).⁶⁷

Tab. 17. Substancje czynne refundowane w Polsce (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.)

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Inhibitory α -glukozydazy		
Akarboza	cukrzyca	30%
Metformina	cukrzyca	ryczałt
Pochodne sulfonylomocznika		
Gliklazyd	cukrzyca	ryczałt
Glimepiryd	cukrzyca	ryczałt
Glipizyd	cukrzyca	ryczałt
Glukagon	cukrzyca	ryczałt
Insuliny*	cukrzyca	ryczałt

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Insulina detemir	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 z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie, zgodnie z definicją wg. WHO	30%
Insulina glargine	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 HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie, zgodnie z definicją wg. WHO	30%

* *Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum* - insulina neutralna i insulina izofanowa, *insulini injectio neutralis* - insulina neutralna, *insulinum aspartum* - insulina aspart, *insulinum glulisinum* - insulina glulizynowa, *insulinum humanum* - insulina ludzka, *insulinum isophanum* - insulina izofanowa, *insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis* - insulina lispro z zawieszoną protaminową insuliny lispro i insulina neutralna, *insulinum lisprum, injectio neutralis* - insulina lispro i insulina neutralna.

5.2 Stanowiska AOTM w cukrzycy

Nie odnaleziono stanowiska AOTM dotyczącego produktu Komboglyze® (saksagliptyna w połączeniu metforminą).

Inne preparaty złożone

Odnaleziono stanowiska AOTM dotyczące innych preparatów złożonych zawierających lek z klasy inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 i metforminę - sitagliptyna/metformina (Janumet®, Ristfor®) oraz wildagliptyna/metformina (Eucreas®).

Na podstawie Stanowisk z dnia 1 września 2014 r. Prezes Agencji **rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina, tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532) oraz produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina, tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., EAN 5909990929771) w wskazaniach:**

- leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie

poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;

- leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).^{68,69}

Na podstawie Stanowiska z dnia 18 listopada 2013 r. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego **Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek** (tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl.) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.⁷⁰

Saksagliptyna

Na podstawie Stanowiska z dnia 29 marca 2010 r. **Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.**

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.⁷¹

Na podstawie Stanowiska z dnia 28 lipca 2014 r. **Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:**

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

niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe,

lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.⁷²

W poniższej tabeli zebrano wszystkie stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 1 lub 2 (nie uwzględniono leczenia powikłań cukrzycy).⁷³

Tab. 18. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 245/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.	Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, EAN 5909990896141, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 215/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Levemir, penfill, 5x3 ml, we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir, penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2. Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).
Rekomendacja Prezesa AOTM nr	Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml oraz Lantus (insulin glargine)	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
212/2014 z dnia 8 września 2014 r.	roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2	<p>j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację wniosków o innych interwencji we wskazaniach 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 HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO).</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.	<p>Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanaglifozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 35 kg/m².</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanaglifozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanaglifozyna może być zastosowana:</p> <p>1. w dwulekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 35 kg/m²;</p> <p>2. w trójlekowej terapii doustnej; w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 210/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat)</p>	<p>określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m².</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56 tabl., EAN 5901549324532; we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2.leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat)</p> <p>Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl. EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c>7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2.leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą</p>	<p>lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2.leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl. EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c>7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w w arunkach szpitalnych;</p> <p>2.leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7%</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	> 20 lat) Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2	(>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat). Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu: 1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c>7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m ² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c>7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: • metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p>	<p>Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1 strzykawka), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m²</p>	<p>uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe, <p>lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie 	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
	<p>maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika. 	<p>metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 157/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.</p>	<p>Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <p>a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z (...);</p> <p>w ramach (...), pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p>	<p>Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m².</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutid) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m², w ramach odrębnej grupy limitowej.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.	Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml; 5 wkł. do wstrzykiwaczy OptiPen/Click Star po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA _{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.
Stanowisko RK nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)	Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w

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

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

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

Nr stanowiska i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko
30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.		nieumieszczanie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2.

5.3 Wybór komparatorów

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego **etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (terapia doustna skojarzona)** obejmuje dwie opcje terapeutyczne:

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

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.³¹

Zgodnie z wnioskowanym do objęcia refundacją wskazaniem, saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) wskazana jest:

- 1) w dwulekowej terapii doustnej, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;
- 2) w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i światowych wytycznych leczenia chorych z cukrzycą typu 2 oraz jest spójne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem innych preparatów złożonych zawierających lek z klasy inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 i metforminę – sitagliptyna/metformina (Janumet®, Ristfor®) oraz wildagliptyna/metformina (Eucreas®).^{68,69,70}

W związku z wykazaną biorównoważnością wnioskowanie dotyczące terapii saksagliptyną w połączeniu z metforminą (SAX/MET; Komboglyze®) można uogólnić na terapię saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą (SAX+MET) – patrz rozdz. 2.

Dla pozostałych połączeń leków z grupy DPP-4 i metforminy pozytywnie ocenionych przez AOTM, również nie zidentyfikowano dedykowanych badań klinicznych

i w analizach przedłożonych do weryfikacji przyjęto założenia o równej skuteczności preparatów połączonych (DPP-4/MET) i terapii skojarzonej (DPP-4+MET).

Uwzględniając polskie wytyczne leczenia cukrzycy, jako komparator dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w poszczególnych wskazaniach należy rozważyć:

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy:
 - pochodną sulfonilomocznika,
 - agonistę receptora GLP-1,
 - inhibitor SGLT-2,
 - agonistę PPAR- γ .
- w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika:
 - inhibitory α -glukozydazy,
 - agonistę receptora GLP-1,
 - inhibitor SGLT-2,
 - agonistę PPAR- γ ,
 - insulinę.

Pomimo pozytywnych rekomendacji dla liraglutytu i eksenatydu (tj. agonistów receptora GLP-1), ze względu na brak decyzji refundacyjnych i umieszczenia leków na wykazanie leków refundowanych, leki z tej grupy **nie zostały uwzględnione jako komparatory dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą.**

Leki z grupy agonistów receptora GLP-1, ze względu na brak refundacji i istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej, a dodatkowo, ze względu na sposób podania (w postaci zastrzyków podskórnych), ich stosowanie jest zbliżone do terapii insulinami. Jest więc prawdopodobne, że w praktyce klinicznej leki z grupy agonistów receptora GLP-1 będą stosowane na kolejnym etapie leczenia. Mając na uwadze brak refundacji oraz spodziewane inne miejsce leków z tej grupy w schemacie terapeutycznym, można przyjąć, że nie będą one stanowić alternatywy dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą. Oceniana interwencja nie będzie zastępować leków z grupy agonistów receptora GLP-1, a więc nie stanowią one komparatora dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą.

Inhibitory SGLT-2 oraz agoniści PPAR- γ nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji, istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów oraz negatywną rekomendację dla rosiglitazonu (agonista PPAR- γ), dapagliflozyny i kanagliflozyny (inhibitory SGLT-2) leki z tych grup **nie zostały uwzględnione jako komparatory dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą.**

Spośród inhibitorów α -glukozydazy jedyną substancją czynną refundowaną w Polsce jest akarboza. Sprzedaż akarbozy stanowiła jedynie około 3,26% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 1,38% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów doustnych leków przeciwcukrzycowych refundowanych w leczeniu

cukrzycy w okresie od stycznia do grudnia 2013 r.⁷⁴ (koszt miesięcznej terapii akarbozą dla NFZ wynosi ok. 30 PLN⁶⁷). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).²² W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonylomocznika u 1,4% chorych, a w skojarzeniu z metforminą u 0,6%. Można przypuszczać, że akarboza w praktyce nie będzie zastępowana przez inne leki przeciw cukrzycowe, w tym saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą. Dodatkowo, zgodnie z treścią Zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego³¹, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonylomocznika. Mając na uwadze bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 **nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą.**

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający). Stosowanie mieszanek insulinowych stanowi kolejny etap leczenia. Podstawowy komparator dla Komboglyze w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika stanowi zatem insulina bazowa.

W grupie insulin bazowych, poza insuliną NPH, wytyczne wymieniają także analogii długodziałające – insulinę detemir i glargine. Preparaty te mają pozytywne rekomendacje AOTM i są refundowane w cukrzycy w ograniczonych wskazaniach.^{††}

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę z insuliną bazową (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika), jednak analiza danych klinicznych dla saksagliptyny wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na porównanie pośrednie skuteczności saksagliptyny z insuliną glargine, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.

Porównanie pośrednie leków metodą (np. Buchera) jest zgodne z wytycznymi AOTM, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań *head-to-head* oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii (patrz rodz. 7).

W oparciu o rekomendację AOTM dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.⁷⁵ W związku z tym w analizie przedstawiono wyniki dla porównania pośredniego saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) i insuliny glargine (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika). Wyższość kliniczna saksagliptyny (w skojarzeniu z

^{††} 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 HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie, zgodnie z definicją wg WHO.

metforminą i pochodną sulfonilomocznika) nad insuliną glargine (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem innych długo działających analogów insuliny.

Powyższe założenie analityczne jest spójne z założeniami analiz dla saksagliptyny, które stały się podstawą do wydania pozytywnej decyzji Prezesa.

Podsumowując, komparatory dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w warunkach Polskich mogą stanowić:

- pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą (w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy);
- insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika).

Na podstawie wstępnego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dedykowanych dla preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę w związku z czym przyjęto wyniki badań dla terapii skojarzonej saksagliptyną i metforminą w postaci odrębnych preparatów. Przyjęto jednakową skuteczność preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę oraz saksagliptyny i metforminy stosowanych w oddzielnych tabletkach. Zidentyfikowano następujące dane kliniczne, które dają możliwość przeprowadzenia porównań bezpośrednich saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z aktywnym komparatorem lub z placebo, w przypadku braku bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem:

- badanie Goke 2010/2013^{76,77}: saksagliptyna + metformina vs glipizyd + metformina (terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy);
- badanie Moses 2014⁷⁸: saksagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs placebo + metformina + pochodna sulfonilomocznika (terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika).

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, określono bezpośrednie komparatory dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą stosowanej w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy (**pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą**) oraz zidentyfikowano komparatory, dla których konieczne jest przeprowadzenie porównań pośrednich w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (leczenie **insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika**).

Naturalnym komparatorem dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą są również inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z metforminą, jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej. Ze względu na pozytywne rekomendacje AOTM dla leków z tej grupy w analizie uwzględniono dane kliniczne z najwyższego poziomu wiarygodności porównujące saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą z innym inhibitorem DPP-4 (porównanie bezpośrednie z **sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą** w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2; badanie Scheen 2010).⁷⁹ Wytyczne kliniczne nie różnicują leków z grupy inhibitorów DPP-4, spodziewana jest zatem zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo obu leków.

Uwzględnione w analizie dane kliniczne, które dają możliwość przeprowadzenia porównań bezpośrednich saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą, z aktywnym komparatorem lub z placebo, w przypadku braku bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Dostępne badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z wybranym komparatorem w analizowanych wskazaniach.

Badanie	Leki, do których dodawano terapie	Komparator
Terapia dwulekowa po nieskuteczności metforminy		
Goke 2010/2013 ^{76,77}	SAX + MET (SAX/MET)*	glipizyd + MET
Terapia trójlekowa po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika		
Moses 2014 ⁷⁸	SAX + MET + SUL (SAX/MET +SU)*	PLA + MET + SU
Bezpośrednie porównanie z innym inhibitorem DPP-4		
Scheen 2010 ⁷⁹	SAX + MET (SAX/MET)*	SIT + MET

SAX – saksagliptyna, MET – metformina, SUL – pochodna sulfonilomocznika, SIT – sitagliptyna, PLA – placebo; SAX+MET = SAX/MET – Biorównoważność patrz rozdz. 2.

Wybór komparatorów dla produktu Komboglyze jest spójny z wyborem komparatorów dla saksagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą, która uzyskała pozytywną rekomendację AOTM.⁷²

5.4 Pochodna sulfonilomocznika

Dane dotyczące pochodnej sulfonilomocznika przedstawiono na przykładzie glipizydu, gdyż zidentyfikowano badanie bezpośrednio porównujące saksagliptynę (w skojarzeniu z metforminą) z glipizydem (w skojarzeniu z metforminą) w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy (Goke 2010/2013).^{76,77}

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące glipizydu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Glipizide BP.⁸⁰

Tab. 20. Zestawienie danych dotyczących glipizydu.

Nazwa międzynarodowa	glipizyd
Nazwa handlowa	Glipizide BP®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonilomocznika (A10BB07)
Postać	tabletki, 5 mg
Opakowanie handlowe	3 blistry po 10 tabletek
Data dopuszczenia do obrotu	30 września 1998 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	06 października 2003 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	7917
Podmiot odpowiedzialny	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena” ul. Krucza 62 50-984 Wrocław

5.4.1 Mechanizm działania

Glipizyd jest lekiem doustnym z grupy pochodnych sulfonilomocznika zmniejszającym stężenie glukozy we krwi. Głównym działaniem glipizydu jest pobudzanie wydzielania insuliny przez komórki beta wysepek trzustki. Najważniejsze jest pobudzanie przez glipizyd sekrecji insuliny w odpowiedzi na posiłek. Stężenie insuliny na czczo nie zwiększa się nawet podczas długotrwałego podawania glipizydu.

Poposiłkowa sekrecja insuliny pozostaje zwiększona przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu. U pacjentów chorych na cukrzycę działanie leku w odpowiedzi na posiłek występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu glipizydu, ale zwiększone stężenie insuliny nie utrzymuje się poza okresem pobudzenia wywołanego posiłkiem.

Udowodniono, że glipizyd wywiera także wpływ pozatrzustkowy – wzmagając działanie insuliny. Prawidłowe stężenie glukozy we krwi utrzymuje się aż do 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki glipizydu, nawet gdy stężenie w osoczu w tym czasie znacznie zmniejszyło się w stosunku do stężenia maksymalnego.

5.4.2 Zarejestrowane wskazania

Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna) w przypadkach, gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego.

5.4.3 Dawkowanie i sposób podania

Glipizyd podaje się doustnie, dawkę należy dobrać indywidualnie.

Krótkotrwałe podawanie glipizydu może być wystarczające u pacjentów, którzy przejściowo utracili kontrolę glikemii za pomocą prawidłowo prowadzonej diety.

Glipizyd powinien być przyjmowany 30 minut przed posiłkiem w celu uzyskania maksymalnej redukcji hiperglikemii występującej po posiłku.

W celu określenia minimalnej skutecznej dawki glipizydu, jak również wykrycia oporności na lek, należy systematycznie kontrolować stężenia glukozy we krwi na czczo i oznaczyć stężenie hemoglobiny glikowanej.

Dawka wstępna:

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 5 mg glipizydu (1 tabletkę na dobę) podawanej 30 minut przed śniadaniem lub posiłkiem spożywanym w ciągu dnia.

U pacjentów z łagodną cukrzycą, osób w podeszłym wieku lub pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 2,5 mg (1/2 tabletki), ze względu na możliwość wystąpienia hipoglikemii.

Dostosowanie dawkowania:

Zazwyczaj dawkę zwiększa się o 2,5 mg do 5 mg glipizydu, w zależności od stężenia glukozy we krwi. Pomędzy kolejnymi zmianami w dawkowaniu powinno upłynąć minimum kilka dni. Maksymalna dawka podawana jednorazowo w ciągu doby wynosi 15 mg. Jeżeli dawka dobową jest większa niż 15 mg, należy ją podawać w dawkach podzielonych przed posiłkami (zwykle 2 razy na dobę).

Leczenie podtrzymujące:

U niektórych pacjentów wyrównanie glikemii występuje po podaniu leku raz na dobę. Na ogół stężenie glukozy we krwi normalizuje się po dawkach od 2,5 mg do 20 mg glipizydu na dobę. Dawki powyżej 15 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych przed posiłkami.

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 20 mg.

W celu uniknięcia hipoglikemii u pacjentów w podeszłym wieku, osłabionych lub niedożywionych, z nieregularną podażą kalorii oraz z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek dawka wstępna i podtrzymująca powinna być zmniejszona.

Stosowanie u dzieci:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności glipizydu u dzieci. Nie zaleca się stosowania glipizydu u dzieci.

Pacjenci leczeni poprzednio doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

Dawkowanie jest uzależnione od stanu klinicznego pacjenta i dotychczasowego leczenia. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małych dawek glipizydu, następnie można zwiększać je stopniowo, aż do uzyskania prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza.

W przypadku zmiany pochodnych sulfonylomocznika o wydłużonym okresie półtrwania (np. chlorpropamid) na glipizyd należy monitorować pacjenta przez 1-2 tygodnie.

Pacjenci leczeni insuliną:

W niektórych przypadkach glipizyd zmniejsza dobowe zapotrzebowanie na insulinę.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwcukrzycowych pochodnych sulfonylomocznika, wielu pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną (typu 2) otrzymującym insulinę można bezpiecznie podawać glipizyd.

Przechodząc z leczenia insuliną na terapię glipizydem należy przestrzegać opisanych poniżej zasad.

- U pacjentów z zapotrzebowaniem na insulinę do 20 j.m. na dobę można odstawić insulinę i rozpocząć leczenie zaleconą dawką glipizydu. Dawkę należy modyfikować co kilka lub kilkanaście dni.
- U pacjentów z zapotrzebowaniem na insulinę powyżej 20 j.m. na dobę dawkę insuliny należy zmniejszyć o połowę i rozpocząć podawanie glipizydu w zalecanej dawce. Dalsze zmniejszenie dawkowania insuliny zależy od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Dawkę należy modyfikować co kilka lub kilkanaście dni.

W okresie odstawiania lub redukcji dawki insuliny pacjent powinien ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi. Pacjentów należy pouczyć, że powinni skontaktować się z lekarzem, jeżeli wyniki tych badań są nieprawidłowe. Gdy pacjent przyjmuje ponad 20 j.m. insuliny na dobę wskazana jest hospitalizacja w okresie zmiany leczenia.

Jednoczesne podawanie pochodnych biguanidu:

U części pacjentów, u których nie uzyskano prawidłowego stężenia glukozy we krwi po podaniu glipizydu bądź leczenie po pewnym czasie okazało się nieskuteczne, poprawa glikemii możliwa jest po dołączeniu pochodnej biguanidu. U tych pacjentów zaleca się podawanie glipizydu w tej samej dawce, a pochodną biguanidu należy zacząć podawać w

najmniejszej zalecanej dawce i zwiększać ją stopniowo, aż do uzyskania prawidłowej glikemii.

5.4.4 Przedawkowanie

Nie ma dobrze udokumentowanych przypadków przedawkowania glipizydu. Przedawkowanie pochodnych sulfonilomocznika, w tym glipizydu, może spowodować hipoglikemię. W przypadku łagodnych objawów hipoglikemii bez utraty przytomności czy objawów neurologicznych należy doustnie podawać glukozę.

Należy zmodyfikować dawkowanie glipizydu i (lub) zmienić pory posiłków.

Należy monitorować stan pacjenta do czasu, gdy minie zagrożenie nawrotu hipoglikemii. Ciężka hipoglikemia ze śpiączką, drgawkami lub innymi zaburzeniami neurologicznymi występuje rzadko, lecz zagraża życiu i wymaga niezwłocznej hospitalizacji. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania śpiączki hipoglikemicznej, pacjentowi należy szybko podać dożylnie 50% roztwór glukozy. Następnie w ciągłym dożylnym wlewie należy podawać 10% roztwór glukozy z szybkością pozwalającą utrzymać stężenie glukozy we krwi nieznacznie ponad 100 mg%. Pacjentów należy ściśle obserwować co najmniej 48 godzin, ponieważ mimo ustąpienia objawów klinicznych istnieje ryzyko nawrotu hipoglikemii.

W chorobach wątroby może być spowolniona eliminacja glipizydu z osocza. Z uwagi na silne wiązanie glipizydu z białkami hemodializa nie jest skuteczna po jego przedawkowaniu.

5.4.5 Przeciwwskazania

Stosowanie glipizydu jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na glipizyd, inne pochodne sulfonilomocznika i sulfonamidy, a także na jakąkolwiek substancję pomocniczą preparatu;
- z cukrzycą insulinozależną typu 1, cukrzycową kwasicyą ketonową, śpiączką cukrzycową;
- z ciężką niewydolnością nerek, wątroby, zaburzeniami czynności tarczycy, chorobami wątroby i nerek;
- u pacjentów leczonych mikonazolem.

5.4.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane w większości związane są z wielkością dawki glipizydu, mają charakter przemijający oraz ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych pochodnych sulfonilomocznika mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, w niektórych przypadkach kończące się zgonem.

Może wystąpić hipoglikemia.

Hipoglikemia może powodować wystąpienie objawów jak: osłabienie, senność, zaburzenia orientacji, nadmierne pocenie się, dreszcze, głód, pobudzenie, nerwowość, zawroty głowy, zaburzenia widzenia. Mogą wystąpić zaburzenia koncentracji, uczucie zimna, a w ciężkich przypadkach może wystąpić utrata przytomności, śpiączka hipoglikemiczna.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Nudności, biegunka lub zaparcie oraz ból żołądka. Objawy te są związane z wielkością dawki i zwykle ustępują po jej zmniejszeniu lub podaniu dawki dobowej w dawkach podzielonych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Przemijające skórne reakcje alergiczne, takie jak: rumień, wysypka plamisto-grudkowa, pokrzywka, świąd, wyprysk, które zwykle ustępują podczas długotrwałego leczenia. Jeżeli zmiany te utrzymują się, lek należy odstawić. Odnotowano także reakcję nadwrażliwości na światło.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bóle, zawroty głowy oraz senność, drżenie.

Zaburzenia krwi:

Mogą niekiedy wystąpić przypadki zaburzeń hematologicznych, takich jak: leukopenia, pancytopenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Zółtaczką cholestatyczną (wymagająca odstawienia leku), zaburzenia czynności wątroby, toksyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia oka:

Zaburzenia widzenia, takie jak nieostre widzenie, podwójne widzenie, nieprawidłowe widzenie i osłabione widzenie.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Hipoglikemia, hiponatremia, reakcja disulfiramowa po spożyciu alkoholu (nietolerancja alkoholu).

Zaburzenia psychiczne:

Splątanie.

Wpływ glipizydu na wyniki badań laboratoryjnych:

Odnotowano niewielkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności AspAT, fosfatazy zasadowej, LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi.

5.5 Insulina

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące insulin bazowych. Dane dotyczące analizowanych interwencji opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla preparatów Insulatard Penfill®, Lantus® i Levemir®.^{81,82,83}

Tab. 21. Zestawienie danych dotyczących insuliny.

Nazwa międzynarodowa	insulina izofanowa	insulina glargine	insulina detemir
Nazwa handlowa	Insulatard Penfill®	Lantus®	Levemir®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania, insulina (ludzka) (A10AC01)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające (A10AE04)	Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające (A10AE05)
Postać	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek międzynarodowych/ml	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek/ml	roztwór do wstrzykiwań, 100 jednostek/ml
Opakowanie handlowe	opakowania po 1, 5 i 10 wkładów po 3 ml	roztwór w fiolce o pojemności 3 ml (opakowania po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 i 10 fiolek) roztwór w fiolce o pojemności 5 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek) roztwór w fiolce o pojemności 10 ml (opakowania po 1, 2, 5 i 10 fiolek)	wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 wkładów po 3 ml
Data dopuszczenia do obrotu	7 października 2002 r.	9 czerwiec 2000 r.	1 czerwiec 2004 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	18 września 2007 r.	9 czerwiec 2010 r.	16 kwietnia 2009 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/02/233/005-007	EU/1/00/134/001-037	EU/1/04/278/001-016

Podmiot odpowiedzialny	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsvaerd Dania	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main Niemcy	Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dania
------------------------	---	---	--

5.5.1 Mechanizm działania

Podstawowe działanie insuliny polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i nasila syntezę białek.

Insulina izofanowa jest insuliną długo działającą. Początek działania występuje w ciągu 1 ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 4. a 12. godziną, a całkowity czas działania wynosi około 24 godzin.

Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

Insulina detemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę insulin stosowanych w celu uzyskania insulinemii podstawowej - międzyposiłkowej.^{B4}

Tab. 22. Charakterystyka insulin stosowanych w celu uzyskania insulinemii podstawowej - międzyposiłkowej.^{B4}

Preparat	Początek działania	Szczyt działania	Całkowity czas działania
NPH	0,8-1 godz.	4-10 godz.	14-17 godz.
detemir	1,5 godz.	6-8 godz.	24 godz.
glargina	1,2-1,8 godz.	-	24 godz.

5.5.2 Zarejestrowane wskazania

W tabeli poniżej zestawiono wskazania dla insulin.

Tab. 23. Zestawienie wskazań dla insuliny.

Insulina izofanowa	Insulina glargine	Insulina detemir
Leczenie cukrzycy.	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i starszych.	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i powyżej.

5.5.3 Dawkowanie i sposób podania

5.5.3.1 Insulina izofanowa

Dawkowanie insuliny izofanowej jest indywidualne i określone według zapotrzebowania pacjenta. Lekarz określa, czy potrzebne jest jedno czy kilka wstrzyknięć w ciągu dnia. Insulina izofanowa może być stosowana w monoterapii lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii zawiesina może być stosowana jako podstawowa insulina - wieczorne i (lub) poranne wstrzyknięcie - z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 j.m./kg mc./dobę. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę może być większe u pacjentów z opornością na insulinę (np. w okresie dojrzewania lub spowodowanej otyłością) i mniejsze u pacjentów ze szczątkową, endogenną produkcją insuliny.

U pacjentów z cukrzycą, prawidłowa kontrola stężenia glukozy we krwi spowalnia wystąpienie późnych powikłań cukrzycy. Zaleca się zatem dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

Podczas zmiany z produktów insulinowych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podania insuliny izofanowej.

Insulina izofanowa jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w tkankę podskórną brzucha, okolicę pośladka lub okolicę ramienia. Nigdy nie podawać zawiesin insuliny dożylnie.

5.5.3.2 Insulina glargine

Insulina glargine przeznaczona jest do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 lek można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Insulina glargine jest podawana podskórnym.

5.5.3.3 Insulina detemir

Siła działania analogów insulin, w tym insuliny detemir wyrażana jest w jednostkach (j.), natomiast siła działania ludzkich insulin wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.). 1 jednostka (j.) insuliny detemir odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) ludzkiej insuliny. Insulina detemir może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodana do leczenia liraglutylem.

W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka insuliny detemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Jeżeli insulina detemir stosowana jest jako insulina bazowa w schemacie basal-bolus, powinna być podawana raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę insuliny detemir należy dostosowywać indywidualnie.

Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.

Insulina detemir jest podawana tylko podskórnie. Insuliny detemir nie wolno podawać dożylnie, gdyż może spowodować ciężką hipoglikemię. Należy także unikać podania domięśniowego. Insulina detemir nie może być stosowana w pompach insulinowych.

Insulinę detemir podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć, należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, długość działania będzie się różnić w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i poziomu aktywności fizycznej. Wstrzyknięcie może być wykonane o dowolnej porze dnia, ale każdego dnia o tej samej porze. Pacjentom wymagającym dwóch dawek w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia glukozy we krwi na dobę, wieczorną dawkę można podawać wieczorem lub przed snem.

5.5.4 Przedawkowanie

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu. Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta.

Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zająć konieczność zmiany dawki, schematu przyjmowania posiłków lub aktywności fizycznej.

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być obserwowany i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może nawrócić, mimo widocznej poprawy klinicznej.

5.5.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

5.5.6 Działania niepożądane

5.5.6.1 Insulina izofanowa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i miejscowa reakcja uczuleniowa (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy powolna poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 24. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina izofanowa.

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko - neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Niezbyt często - zaburzenia refrakcji Niezbyt często - retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często - lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często - reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk

5.5.6.2 Insulina glargine

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane według klasyfikacji układów narządowych i według częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$).

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Tab. 25. Ze stawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina glargine.

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne	
zaburzenia metabolizmu	hipoglikemia				
zaburzenia układu nerwowego					zaburzenia smaku
zaburzenia wzroku				zaburzenia widzenia, retinopatia	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		lipohypertrofia	lipoatrofia		
zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego					bóle mięśniowe

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
oraz tkanki łącznej					
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny w miejscu wstrzyknięcia		obrzęki	

5.5.6.3 Insulina detemir

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących insulinę detemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia.

Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych insuliną detemir.

W trakcie leczenia insuliną detemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tab. 26. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina detemir.

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często - reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne Bardzo rzadko - reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często - hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko - neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często - zaburzenia refrakcji Niezbyt często - retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często - lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często - reakcje w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często - obrzęk

5.6 Inhibitor DPP-4

Dane dotyczące inhibitorów DPP-4 przedstawiono na przykładzie sitagliptyny, gdyż zidentyfikowano badanie bezpośrednio porównujące saksagliptynę (w skojarzeniu z metforminą) z sitagliptyną (w skojarzeniu z metforminą; Scheen 2010).⁷⁹

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sitagliptyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla preparatów Xelevia i Januvia.^{85,86}

Tab. 27. Zestawienie danych dotyczących sitagliptyny.

Nazwa międzynarodowa	sitagliptyna
Nazwa handlowa	Xelevia®, Januvia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) (A10BH01)
Postać	tabletki powlekane, 25 mg, 50 mg lub 100 mg
Opakowanie handlowe	blister 14, 28, 56, 84, 98 tabletek, perforowany blister jednostkowy 50 tabletek

Data dopuszczenia do obrotu	21 marzec 2007 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	21 marzec 2012 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/07/382/001-018
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania

5.6.1 Mechanizm działania

Sitagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulintropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwytywanie glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów. Sitagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sitagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i

glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sitagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.

5.6.2 Zar egjestrowane wskazania

Sitagliptyna jest wskazana do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

w monoterapii

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

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

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

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

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

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

5.6.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Sitagliptyna podawana jest raz na dobę w dawce 100 mg. W przypadku stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ , należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR γ i jednocześnie stosować sitagliptynę.

W przypadku stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub z insuliną można rozważyć mniejszą dawkę sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

W przypadku pominięcia dawki sitagliptyny należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 50 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki sitagliptyny.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (CrCl ≥ 30 do < 50 ml/min) dawka sitagliptyny wynosi 50 mg raz na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka sitagliptyny wynosi 25 mg raz na dobę. Sitagliptynę można przyjmować niezależnie od terminu dializy.

Ze względu na konieczność dostosowywania dawki w zależności od czynności nerek zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed zastosowaniem sitagliptyny, a także okresowo w trakcie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie przeprowadzono badań sitagliptyny z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku. Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, zatem należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Sitagliptyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Sitagliptynę można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

5.6.4 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób i z grupą kontrolną sitagliptyna podawana w pojedynczych dawkach wynoszących do 800 mg była na ogół dobrze tolerowana. W jednym badaniu z zastosowaniem sitagliptyny w dawce wynoszącej 800 mg obserwowano minimalne wydłużenie odstępu QTc, którego nie uznano za istotne klinicznie. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg.

W badaniach fazy I z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono żadnych klinicznych działań niepożądanych zależnych od dawki w przypadku podawania sitagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę w okresach do 10 dni i 400 mg na dobę w okresach do 28 dni.

W przypadku przedawkowania uzasadnione jest zastosowanie zwykłych środków wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwacja kliniczna (w tym wykonanie elektrokardiogramu) oraz, jeśli zajdzie potrzeba, leczenie objawowe w warunkach szpitalnych.

Sitagliptynę można w umiarkowanej ilości usunąć za pomocą dializoterapii. W badaniach klinicznych podczas hemodializy trwającej 3 do 4 godzin usunięto około 13,5% podanej dawki. W określonych stanach klinicznych można rozważyć zastosowanie przedłużonej hemodializy. Nie wiadomo, czy sitagliptynę można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

5.6.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

5.6.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii podczas stosowania produktu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (4,7–13,8%) i insuliną (9,6%). W 11 dużych badaniach klinicznych trwających do 2 lat ponad 3200 pacjentów otrzymywało sitagliptynę w dawce 100 mg na dobę, w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika (z metforminą lub bez), insuliną (z metforminą lub bez) lub agonistą receptora PPAR γ (z metforminą lub bez). Łącznie w analizie 9 badań wskaźnik rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych przy

monoterapii wynosił 0,8% w przypadku dawki wynoszącej 100 mg na dobę oraz 1,5% w przypadku stosowania leku w skojarzeniu z innymi lekami.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane podano w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 28. Częstość występowania działań niepożądanych określona w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działanie niepożądane	Częstość DN						
	SIT	SIT + MET	SAX + SUL	SAX + MET + SUL	SAX + antagonistą PPAR γ	SAX + antagonistą PPAR γ + MET	SAX + INS +/- MET
Punkt czasowy	24 tydz.	24 tydz.	24 tydz.	24 tydz.	24 tydz.	26 tydz.	24 tydz.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Grypa							Często
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często*						
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często*						
Zaburzenia układu immunologicznego							
Reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne †					Częstość nieznana		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Hipoglikemia †	Często	Często	Często	Bardzo często	Często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego							
Bóle głowy	Często						Często
Senność		Niezbyt często					
Zawroty głowy	Niezbyt często						
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Śródmiąższowa choroba płuc †					Częstość nieznana		
Zaburzenia żołądka i jelit							

Działanie niepożądane	Częstość DN						
	SIT	SIT + MET	SAX + SUL	SAX + MET + SUL	SAX + antagonist PPAR γ	SAX + antagonist PPAR γ + MET	SAX + INS +/- MET
Biegunka		Niezbyt często					
Suchość w ustach							Niezbyt często
Nudności		Często					
Wzdęcia		Często			Często		
Zaparcia	Niezbyt często	Niezbyt często		Często			Niezbyt często
Ból w górnej części brzucha		Niezbyt często					
Wymioty	Częstość nieznana†	Często	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†
Ostre zapalenie trzustki†				Częstość nieznana			
Martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez†				Częstość nieznana			
Zaburzenia skóry i tanki podskórnej							
Obrzęk naczynioruchowy†				Częstość nieznana			
Wysypka†				Częstość nieznana			
Pokrzywka†				Częstość nieznana			
Zapalenie naczyń skóry†				Częstość nieznana			
Złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona†				Częstość nieznana			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							

Działanie niepożądane	Częstość DN						
	SIT	SIT + MET	SAX + SUL	SAX + MET + SUL	SAX + antagonistą PPAR γ	SAX + antagonistą PPAR γ + MET	SAX + INS +/- MET
Zapalenie kości i stawów	Często*						
Ból kończyn	Często*	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†	Częstość nieznana†
Bóle stawów†				Częstość nieznana			
Bóle mięśni†				Częstość nieznana			
Bóle pleców†				Częstość nieznana			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Zaburzenia czynności nerek†				Częstość nieznana			
Ostra niewydolność nerek†				Częstość nieznana			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Obrzęk obwodowy					Często	Często	
Badania diagnostyczne							
Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi		Niezbyt często			Często		

SIT - sitagliptyna; MET - metformina; SUL - sulfonilomocznik; INS - insulina; * określono na podstawie częstości występowania niezależnie od związku przyczynowego; † działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniach klinicznych obserwowano nieznaczne zwiększenie liczby białych krwinek (różnica w ilości białych krwinek wynosząca około 200 komórek/ μ l w stosunku do placebo; średnia wyjściowa liczba białych krwinek wynosiła około 6600 komórek/ μ l) spowodowane zwiększeniem liczby neutrofilów. Takie zjawisko obserwowano w większości badań, ale nie we wszystkich. Ta zmiana parametrów laboratoryjnych nie jest uznana za istotną klinicznie.

6 Efekty zdrowotne (0)

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

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

Według wytycznych PTD z 2014 roku podstawowym celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie stężeń glukozy zbliżonych do wartości prawidłowych. Niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie intensyfikuje się leczenie. Cel leczenia cukrzycy stanowi także uzyskanie wartości docelowych w zakresie: ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała.³¹

Szczegółowa analiza badania UKPDS⁸⁷ wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.⁸⁸ U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA_{1c} może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA_{1c} <6,0%. W ramach analizy post hoc badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.⁸⁷

Podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji masy ciała, jednak najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonilomocznika lub insulina, sprzyjają wzrostowi masy ciała, tym samym utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii.⁸⁹ Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.⁹⁰ Z tego względu przy wyborze terapii należy uwzględnić także wpływ leczenia na masę ciała.

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

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

7 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB) nie jest aktualnie refundowana w Polsce.⁶⁷

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Komboglyze® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych:

1. w dwulekowej terapii doustnej, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;
2. w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 dla dostępnych prezentacji doustnych leku, tj. saksagliptyna w połączeniu z metforminą, 2,5 mg/850 mg i 2,5 mg/1000 mg, tabl. powł., 60 tabl.

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.⁹¹

Saksagliptyna w połączeniu z metforminą nie spełnia powyższych kryteriów, ze względu na brak istniejącej grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania (brak finansowania ze środków publicznych innych preparatów złożonych zawierających lek z grupy inhibitorów DPP-4 i metforminę).⁶⁷

Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do saksagliptyny w połączeniu z metforminą, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy nie znajduje zastosowania.

Saksagliptyna z połączeniu z metforminą jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

Tym samym ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy oraz zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 i art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy wnioskowane jest, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, utworzenie odrębnej grupy limitowej (art. 15 ust. 2 pkt 1).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”⁹¹

Zapis ten:

- nie wskazuje na sposób porównania technologii medycznych (bezpośredni lub pośredni), tym bardziej nie wyklucza porównań pośrednich zalecanych w Wytocznych AOTM;
- nie definiuje terminu „wyższość”, tym bardziej nie wyklucza żadnych punktów końcowych, w których są zdefiniowane przewagi zarówno statystyczne jak i kliniczne;
- nie określa liczby punktów końcowych, w których należy takie przewagi wykazać.

Powyższa interpretacja zapisów ustawy jest identyczna jak w przypadku dossier refundacyjnego złożonego dla leku Onglyza®, do którego na żadnym etapie procesu weryfikacyjnego nie było zgłaszanych uwag przez analityków AOTM. Lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM⁹².

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (pochodna sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - patrz: Analiza kliniczna⁹³), tym samym nie zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3.

Zgodnie z art. 5. ustawy refundacyjnej: „W przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń, o których mowa w art. 4, 6, 7, 9 i art. 13–15,

przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD.”⁹¹

1 opakowanie preparatu Komboglyze® zawiera 60 tabletek w składzie 2,5 mg saksagliptyny i 850 mg metforminy oraz 2,5 mg saksagliptyny i 1000 mg metforminy.⁶⁴ Zgodnie z danymi WHO,⁹⁴ DDD dla saksagliptyny wynosi 5 mg, natomiast dla metforminy - 2000 mg, co oznacza odpowiednio 30 DDD saksagliptyny i 25,5 DDD metforminy w I opakowaniu oraz 30 DDD saksagliptyny i 30 DDD metforminy w II opakowaniu. W związku z tym, substancją czynną zawartą w I preparacie Komboglyze® o najwyższym koszcie DDD jest metformina - za podstawę obliczeń należałoby przyjąć 25,5 DDD. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produkt Komboglyze należy stosować w dawce odpowiadającej całkowitej dawce dobowej saksagliptyny wynoszącej 5 mg, podawanej w dawkach 2,5 mg dwa razy na dobę, oraz wcześniej stosowanej dawce metforminy.⁶⁴ Stąd, za podstawę obliczeń liczby DDD w opakowaniu przyjęto saksagliptynę, co oznacza, że oba opakowania preparatu Komboglyze® zawierają 30 DDD.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

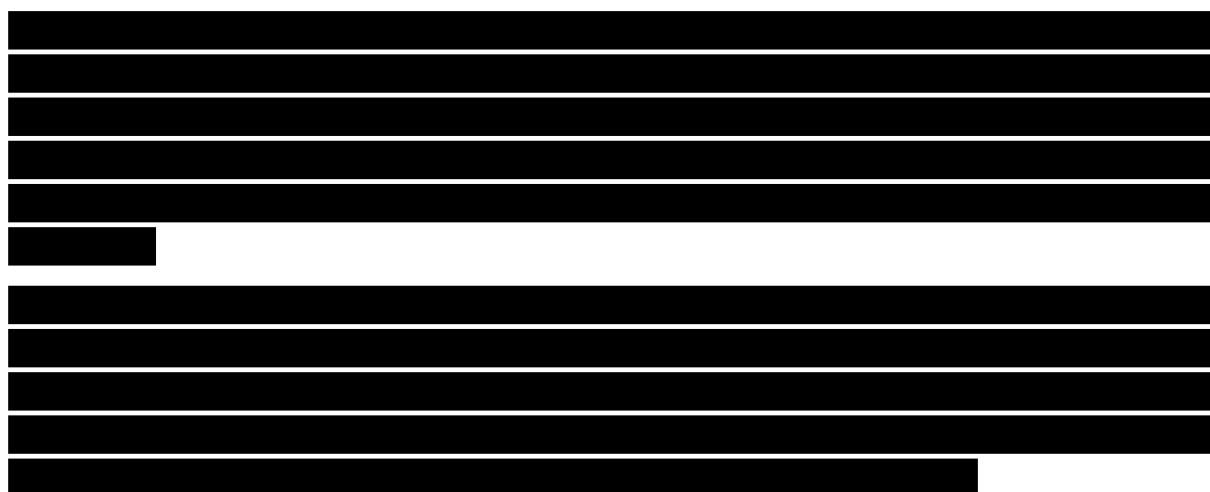
2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.⁹¹

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r.,⁹⁵ minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2015 roku ustalono w wysokości 1 750 PLN.



Tab. 29. Wnioskowana cena obu preparatów Komboglyze® (saksagliptyna/metformina, 2,5 mg/850 mg i 2,5 mg/1000 mg, tabl. powł., 60 tabl., 30 DDD).

Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN/opak.	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN/opak.
█	█	█	█	█	█



8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 5. Wybrane komparatory dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą, z uwzględnieniem podziału na bezpośrednie i pośrednie (ze względu na odpowiednio obecność lub brak randomizowanych badań klinicznych porównujących je bezpośrednio z saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą) w analizowanej populacji, stanowią:

- w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy – **pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą** (komparator bezpośredni);
- po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – **leczenie insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika** (komparator pośredni);
- inny inhibitor DPP-4 w skojarzeniu z metforminą (komparator bezpośredni).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i światowych wytycznych leczenia chorych z cukrzycą typu 2 oraz jest spójne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem innych preparatów złożonych zawierających lek z klasy inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 i metforminę – sitagliptyna/metformina (Janumet®, Ristfor®) oraz wildagliptyna/metformina (Eucreas®).

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.





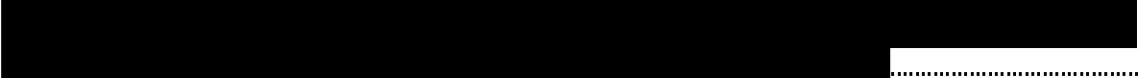
Tab. 32. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none">• po nieskuteczności metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach• po nieskuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach

Kryterium	Charakterystyka
interwencja (I)	<p>saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach; • w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.
komparator bezpośredni (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą - w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy; • inny inhibitor DPP-4 w skojarzeniu z metforminą - w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy.
komparator pośredni (C ₂)	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana względem wartości początkowych), • zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG), • zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG), • zmiana masa ciała. <p>ocena bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • ciężkie zdarzenia niepożądane.

* na podstawie porównania bezpośredniego saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą) z sitagliptyną (w skojarzeniu z metforminą) w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy.

9 Spis tabel

Tab. 1. Cechy i objawy kliniczne cukrzycy typu 1 i typu 2.....	16
Tab. 2. Występowanie cukrzycy typu 2 w różnych krajach świata (szacunkowe liczby bezwzględne, mln).....	18
Tab. 3. Liczebność populacji Polski i oszacowanie chorych z cukrzycą w kolejnych latach na podstawie danych GUS. ^{20,21}	19
Tab. 4. Szacowana liczebność populacji chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce w kolejnych latach. ^{20,21,22}	20
Tab. 5. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ. ²³	20
Tab. 6. Refundacja saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w krajach o zbliżonym PKB <i>per capita</i> do Polski (dane Wnioskodawcy).	21
Tab. 7. Refundacja saksagliptyny (Onglyza®) w krajach o zbliżonym PKB <i>per capita</i> do Polski (dane Wnioskodawcy).....	22
	22
	23
	23
	23
	24
Tab. 13. Zestawienie danych dotyczących saksagliptyny.....	51
Tab. 14. Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.....	56
Tab. 15. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.	57
Tab. 16. Częstość działań niepożądanych identyfikowana podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.	60
Tab. 17. Substancje czynne refundowane w Polsce (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.).....	61
Tab. 18. Stanowiska AOTM dla terapii stosowanych w leczeniu cukrzycy.....	65
Tab. 19. Dostępne badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z wybranym komparatorem w analizowanych wskazaniach.	81
Tab. 20. Zestawienie danych dotyczących glipizydu.....	82
Tab. 21. Zestawienie danych dotyczących insuliny.....	88
Tab. 22. Charakterystyka insuliny stosowanych w celu uzyskania insuliny podstawowej – międzyposiłkowej. ⁸⁴	90
Tab. 23. Zestawienie wskazań dla insuliny.....	91
Tab. 24. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina izofanowa.	93

Tab. 25. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina glargine.....	94
Tab. 26. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – insulina dete mir.....	96
Tab. 27. Zestawienie danych dotyczących sitagliptyny.....	96
Tab. 28. Częstość występowania działań niepożądanych określona w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i po wprowadzeniu produktu do obrotu.....	102
Tab. 29. Wnioskowana cena obu preparatów Komboglyze® (saksagliptyna/metformina, 2,5 mg/850 mg i 2,5 mg/1000 mg, tabl. powł., 60 tabl., 30 DDD).....	111
Tab. 30. Wysokość refundacji obu preparatów Komboglyze® (saksagliptyna/metformina, 2,5 mg/850 mg i 2,5 mg/1000 mg, tabl. powł., 60 tabl., 30 DDD).....	112
Tab. 31. Refundacja saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w krajach o zbliżonym PKB <i>per capita</i> do Polski (dane Wnioskodawcy).....	112
Tab. 32. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	113

10 Spis rycin

Ryc. 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2.	31
Ryc. 2. Algorytm leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (zgodnie z zaleceniami IDF 2012 r.).....	34
Ryc. 3. Zalecenia dotyczące terapii przeciwcukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2. ³⁵	37
Ryc. 4. Leczenie obniżające stężenie glukozy we krwi w cukrzycy typu 2.....	40
Ryc. 5. Postępowanie w hiperglikemii w cukrzycy typu 2.....	43

11 Piśmiennictwo

- ¹ EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].
- ² <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-121%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].
- ³ <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-118%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].
- ⁴ <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-092%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].
- ⁵ World Health Organization. About Diabetes. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html [dostęp 17.11.2014 r.].
- ⁶ Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). <http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=1161&tc=711FCE3BD2D9F683E223CC980CE764EE#defin> [dostęp 17.11.2014 r.].
- ⁷ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ⁸ Gajewski P, Solnica B, Sieradzki J. Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy. Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). <http://www.mp.pl/artykuly/1161> [dostęp 17.11.2014 r.]
- ⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013.03.07.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].
- ¹⁰ Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization 1999. http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf [dostęp 18.11.2014 r.].
- ¹¹ American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010;33(1). http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S62.full.pdf+html [dostęp 18.11.2014 r.].
- ¹² DeFronzo RA. Od triumwiratu do „złowieszczonego oktetu”: nowy model leczenia cukrzycy typu 2. Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 3, 106-34.
- ¹³ Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. Farm Pol 2009;65(6):425-38. http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [dostęp 18.11.2014 r.].
- ¹⁴ Korzeniowska K, Jabłocka A. Cukrzyca (Część II). Farmacja Współczesna 2009;2:36-41. http://www.akademiamedycyny.pl/farmacja/archiwum/200901_farmacja_cukrzyca.pdf [dostęp 18.11.2014 r.].

- ¹⁵ International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition. http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [dostęp 18.11.2014 r.].
- ¹⁶ Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P, Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-2009, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH, Warszawa 27.09.2011 (na podstawie International Diabetes Federation. 6.11.2010). <http://www.infozdrowie.org/attachments/diabetologia2011/gebska.pdf> [dostęp 18.11.2014 r.]
- ¹⁷ Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogenez. Postępy Nauk Medycznych 6/2009, s. 420-428.
- ¹⁸ Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? Choroby Serca i Naczyń 2010, tom 7, nr 3, 118-25.
- ¹⁹ Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 181–185.
- ²⁰ Główny Urząd Statystyczny, Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 roku, Warszawa 2011. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf [dostęp 18.11.2014 r.]
- ²¹ Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.). stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5469/1/5/1/aneks_progn_oza_ludnosci.xlsx [dostęp 19.11.2014 r.]
- ²² Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.
- ²³ AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf [dostęp 18.11.2014 r.]
- ²⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830> [dostęp 05.11.2014 r.].
- ²⁵ Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. Przew Lek 2009; 1: 14-21.
- ²⁶ Karnafel W. Przewlekłe powikłania cukrzycy – patogenez, implikacje kliniczne. Przew Lek 2000, 9, 61-61-68.
- ²⁷ Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
- ²⁸ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
- ²⁹ Sieradzki J. Postępy w diabetologii w 2003 roku. Medycyna Praktyczna 2004;1:129-37. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=16305> [dostęp 18.11.2014 r.].

³⁰ Czech A, Tatoń J. Epidemia cukrzycy oraz kosztów ekonomiczno-społecznych – dlaczego w Polsce nie wykorzystuje się skutecznych programów prewencji cukrzycy typu 2-„Inertia Preventiva”. *Medycyna Metaboliczna*. 2010;14(1):43-8.

³¹ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. http://www.cukrzyca.info.pl/aktualnosci/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2014_stanowisko_polskiego_towarzystwa_diabetologicznego [dostęp 17.11.2014 r.].

³² Walicka M, Czerwińska E, Marcinowska-Suchowierska E. Leczenie cukrzycy typu 2 z wyłączeniem insuliny. *Postępy Nauk Medycznych* 5/2009, s. 355-363.

³³ International Diabetes Federation. 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012> [dostęp 17.11.2014 r.].

³⁴ International Diabetes Federation. Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes> [dostęp 17.11.2014 r.].

³⁵ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.

³⁶ NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes. May 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].

³⁷ NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. May 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].

³⁸ National Institute for Health and Care Excellence. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes NICE technology appraisal guidance 248. NICE 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13670/58205/58205.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].

³⁹ National Institute for Health and Care Excellence. NICE pathways. Blood-glucose-lowering therapy for type 2 diabetes. Created May 2011, updated April 2013. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/diabetes#path=view%3A/pathways/diabetes/blood-glucose-lowering-therapy-for-type-2-diabetes.xml&content=view-node%3Anodes-considering-dual-therapy> [dostęp 17.11.2014 r.].

⁴⁰ Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl1):S1-S212. http://guidelines.diabetes.ca/App_Themes/CDACPG/resources/cpg_2013_full_en.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].

⁴¹ NICE. <http://www.nice.org.uk/> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁴² HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/komboglyze_14032012_avis_ct11897.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁴³ HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/komboglyze_ct_12732.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁴⁴ HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/onglyza_ct_7111.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁴⁵ HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/onglyza_ct_12731.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁴⁶ PBAC. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-04/saxagliptin> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁴⁷ PBAC. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/metformin-saxagliptin> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁴⁸ PBAC. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/saxagliptin> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁴⁹ AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1005> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵⁰ AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1237> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵¹ AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1975> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵² AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2229> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵³ SMC.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin__metformin_Komboglyze_Abbreviated_FINAL_May_2013.doc_for_website.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵⁴ SMC.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_metformin_Komboglyze_Abbreviated_FINAL_Dec_2013_for_website.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵⁵ SMC.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/saxagliptin__Onglyza_FINAL_February_2010_for_website.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵⁶ SMC.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_Onglyza_Non_Submission_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵⁷ SMC.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_Onglyza_FINAL_Oct_2014_for_website.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵⁸ SMC.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_Onglyza_FINAL_November_2013_for_Website.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁵⁹ SMC.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_Onglyza_Non_Submission_FINAL_February_2014_for_website.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁶⁰ CADTH. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348_complete_Komboglyze-Jun-24-14.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁶¹ CADTH. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Onglyza_June-18-2010.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁶² CADTH. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/complete_SR0329_Onglyza-preNOC_19-Nov-13_e.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁶³ IQWiG. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 17.11.2014 r.].

⁶⁴ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Komboglyze®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].

⁶⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].

⁶⁶ Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁶⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/aktyprawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2014-r.> [dostęp 17.11.2014 r.]

⁶⁸ AOTM. Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina).

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/142/REK/RP_209_2014_Ristfor.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁶⁹ AOTM. Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Janumet

(sitagliptyna/metformina).

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/136/REK/RP_208_2014_Janumet.pdf [dostęp 18.11.2014 r.]

⁷⁰ AOTM. Rekomendacja nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/253/REK/RP_162_2013_Eucreas.pdf [dostęp 18.11.2014 r.]

⁷¹ AOTM. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-2010-)

[saksagliptyna%20%28Onglyza%29/Stanowisko_RK_AOTM_23_8_2010_saksagliptyna_Onglyza.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-2010-saksagliptyna%20%28Onglyza%29/Stanowisko_RK_AOTM_23_8_2010_saksagliptyna_Onglyza.pdf) [dostęp 17.11.2014 r.]

⁷² AOTM. Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/REK/RP_175_2014_Onglyza.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]

⁷³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp 17.11.2014 r.].

⁷⁴ Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2013). NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> [dostęp 15.04.2014 r.].

⁷⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r.

http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].

⁷⁶ Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2010 Nov;64(12):1619-31.

⁷⁷ Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2013 Apr;67(4):307-16.

- ⁷⁸ Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, Fisher SA. A Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Saxagliptin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Plus a Sulfonylurea. *Diabetes Obes Metab.* 2014 May;16(5):443-50.
- ⁷⁹ Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 Oct;26(7):540-9.
- ⁸⁰ Glipizide BP®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://leki.urpl.gov.pl/files/GlipizideBP.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].
- ⁸¹ Insulatard Penfill®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/InsulatardPenfill_zawiesina_wklad_100mjml.pdf [dostęp 17.11.2014 r.]
- ⁸² EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].
- ⁸³ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].
- ⁸⁴ Szczeklik-Kumala Z, Czech A, Bernas M. Nowe ujęcie insulinoaterapii w cukrzycy typu 2. *Przew Lek* 2009; 2: 42-47.
- ⁸⁵ Xelevia®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf [dostęp 18.11.2014 r.].
- ⁸⁶ Januvia®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf [dostęp 18.11.2014 r.].
- ⁸⁷ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- ⁸⁸ Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23
- ⁸⁹ Czupryniak L, Nieznaj M, Szymańska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M. Wpływ insulinoaterapii na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2. Czy należy obawiać się leczenia insuliną osób otyłych? *Przew Lek* 2008; 3: 35-38
- ⁹⁰ Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek* 2000, 7, 90-97.
- ⁹¹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 05.11.2014 r.].

⁹² Agencja Oceny Technologii Medycznych

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/REK/RP_175_2014_Onglyza.pdf

⁹³ ██████████ Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2014.

⁹⁴ WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 05.11.2014 r.].

⁹⁵ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r.

<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220> [dostęp 05.11.2014 r.]