

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 12/2012 z dnia 12 marca 2012 r.
w zakresie niezasadności zakwalifikowania
leku Trajenta® (linagliptin) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy
typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”
(monoterapia i terapia skojarzona), jako świadczenia
gwarantowanego

Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

- w monoterapii, u pacjentów u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek,*
- w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,*
- w terapii skojarzonej z suflonylomocznikiem 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.

Uzasadnienie

Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie wydania stanowiska Rady Przejrzystości dotyczy wniosku o umieszczenie produktu leczniczego Trajenta® (linagliptin) 5 mg tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych w wykazie leków refundowanych, wydawanych za odpłatnością ryczałtową, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

Stosowanie w monoterapii

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

Stosowanie w terapii skojarzonej

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

Aktualnie żaden z produktów zawierających substancję czynną linagliptin nie znajduje się w wykazach leków refundowanych, ale inne produkty wykorzystywane w leczeniu cukrzycy typu 2, należące do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy (DPP-4), pochodnych sulfonilomocznika oraz biguanidów były już przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej (Januvia - Stanowisko nr 11/03/2009 z dn. 2 lutego 2009 r. i Stanowisko nr 48/14/2010 z dn. 5 lipca 2010 r.; Onglyza - Stanowisko nr 23/8/2010 dn. 29 marca 2010 r.; Galvus - Stanowisko nr 24/9/2010 z dn. 12 kwietnia 2010 r.; Eucreas - Stanowisko nr 47/14/2010 z dn. 5 lipca 2010 r.; Xelevia - Stanowisko 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.; Victoza - Stanowisko nr 20/6/2010 dn. 15 marca 2010r.; Byetta - Stanowisko nr 11/4/2010 z dn. 15 lutego 2010 r. i Stanowisko nr 32/10/2009 z dn. 11 maja 2009 r; Lantus - Stanowisko nr 71/19/2008 z dn. 8 grudnia 2008 r.; Levemir - Stanowisko nr 70/19/2008 z dn. 8 grudnia 2008 r.; Apidra - Stanowisko nr 69/19/2008 z dn. 8 grudnia 2008 r; Avandia - Stanowisko nr 30/09/2008 z dn. 30 czerwca 2008 r.). Produkty Onglyza, Galvus, Eucreas, Januvia, Xelevia, Victoza i Byetta uzyskały pozytywne stanowiska Rady w sprawie finansowania ze środków publicznych z 50% odpłatnością, we wskazaniach określonych w poszczególnych stanowiskach.

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2 według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jest chorobą metaboliczną o różnorodnej etiologii charakteryzującą się przewlekłą hiperglikemią z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białka wynikająca z defektu sekrecji insuliny, nieprawidłowego działania insuliny bądź współistnienia obu tych mechanizmów. W Polsce w 2000 roku liczbę chorych na cukrzycę (według danych WHO) oszacowano na 1 134 tys. W 2030 roku liczba ta może wzrosnąć do 1 541 tys. osób. Rozpowszechnienie cukrzycy typu 2 zwiększa się gwałtownie w ostatnich latach, zwłaszcza w krajach rozwiniętych. Jest to związane ze starzeniem się populacji, trybem życia, niewłaściwą dietą oraz otyłością. Wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy typu 2 wynoszą w Polsce (dla populacji wielkowiejskiej) 4-7% oraz 2-4% dla pozostałej ludności. W większości krajów europejskich jego wartość zawiera się w granicach 2-6%. Wskaźnik umieralność w Polsce kształtuje się na poziomie 13-14/100 tys.

Do głównych objawów wskazujących na możliwość rozwoju cukrzycy należą: ogólne osłabienie, wielomocz, odczuwanie wzmożonego pragnienia, spadek masy ciała, występowanie zmian ropnych na skórze a także stanów zapalnych narządów płciowych.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest kontrola poziomu insuliny we krwi, który utrzymuje poziom glikemii w granicach normy. Poza leczeniem farmakologicznym, istotną kwestię stanowią: odpowiednia dieta, regularne pomiary poziomu glukozy we krwi, regularne badania moczu na obecność ciał ketonowych oraz wysiłek fizyczny, który powoduje zwiększenie zużycia glukozy przez organizm.

W celu zapobiegania rozwojowi późnych powikłań cukrzycy wykorzystuje się postępowanie farmakologiczne, w tym inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) do których należą: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna oraz oceniania technologia medyczna linagliptyna.

Opis ocenianego świadczenia

Linagliptin (kod ATC: A10BH05; produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4, DPP-4) jest inhibitorem enzymu DPP-4. Mechanizm działania linagliptyny polega na blokowaniu enzymu DPP-4 biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 (glikagonopodobny peptyd 1) oraz GIP (glukozozależny polipeptyd insulino tropowy). Linagliptyna

z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy. Wskazania rejestracyjne Trajenty są takie same jak opisane powyżej wskazania we wniosku refundacyjnym. Lek został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 24 sierpnia 2011 roku.

Dawka linagliptyny wynosi 5 mg/dobę. W przypadku dodania linagliptyny do leczenia metforminą, dawkowanie metforminy należy utrzymać, a linagliptynę podawać jednocześnie. Podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, może być konieczne zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

Alternatywne świadczenia

Obecnie ze środków publicznych finansowane są pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, glipizyd, gliklazyd, glibenklamid, glikwidon, tolbutamid), inhibitor alfa-glukozydazy – akarboza, metformina oraz niektóre preparaty insuliny, we wskazaniu: leczenie cukrzycy, poziom odpłatności pacjenta: ryczałt. Natomiast refundacji nie podlegają leki z niektórych insulin oraz leki z grupy inhibitorów DPP-4 do których należy linagliptyna. Pochodne sulfonilomocznika znajdują się w grupie limitowej „16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika”. Z kolei metformina znajduje się w grupie limitowej „15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina”.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, do którego – w części dotyczącej oceny skuteczności – włączano badania z randomizacją. W przeglądzie uwzględniano badania, w których porównywano terapię linagliptyny (w monoterapii lub w terapii skojarzonej z różnymi schematami leczenia) z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika i placebo. Dodatkowo autorzy analiz wykonali szereg porównań pośrednich z sitagliptyną, wildagliptyną oraz saksagliptyną. Ocenianie efekty zdrowotne obejmowały: obniżenie poziomu hemoglobiny glikolowanej (Hb1Ac), odsetek pacjentów z Hb1Ac poniżej 7%, zmianę poziomu FPG (zmiana stężenia glukozy na czczo) oraz zmianę masy ciała.

Skuteczność linagliptyny (w monoterapii) vs. placebo była oceniana w dwóch badaniach (Del Prato 2011-24 tyg. terapii oraz NCT00328172-12 tyg. terapii). Otrzymane wyniki metaanaliz były istotne statystycznie (i.s.) oraz dowodziły wyższości linagliptyny nad placebo w zakresie zmiany poziomu HbA1c [MD=-0,63(95%CI:-0,77;-0,48)], zmiany FPG [MD=-1,14(95%CI:-1,52;-0,77)] oraz odsetka pacjentów z HbA1c poniżej 7% [OR=2,54(95%CI:1,46;4,13)].

Wyniki skuteczności linagliptyny (w monoterapii) vs. Metformina (badanie NCT00328172) wskazują na i.s. wyższą skuteczność metforminy w porównaniu do linagliptyny w zakresie zmiany poziomu Hb1Ac [MD=0,40(95%CI:0,14; 0,66)], zmiany FPG [MD=1,17(95%CI:0,46; 1,88)] oraz odsetka pacjentów z Hb1Ac poniżej 7% [OR=35(95%CI:0,13; 0,97)] [RD=-0,15(95%CI:-0,29;-0,01)].

Skuteczność linagliptyny w terapii skojarzonej była oceniana w czterech badaniach: Forst 2010 (linagliptyna + metforminą vs. placebo lub glimepiryd), Gomis 2011 (linagliptyna + pioglitazon vs. placebo), Taskinen (linagliptyna + metformina vs. placebo) i Owens 2011 (linagliptyna + metformina + sulfonilomocznik vs. placebo). Dołączenie linagliptyny do metforminy, pioglitazonu lub sulfonilomocznika zmniejszyło i.s. w porównaniu z placebo:

- poziom HbA1c o: 0,66% [MD=-0,66(95%CI:-0,79; -0,54)] dla terapii linagliptyna + metformina, 0,5% [MD=-0,50(95%CI:-0,71; -0,29)] dla terapii linagliptyna + pioglitazon, 0,62% [MD=-0,62(95%CI:-0,73; -0,51)] dla terapii linagliptyna + metformina +sulfonilomocznik;
- poziom FPG o: 1,52 mmol/l [MD =-1,52(-2,24; -0,80)] dla terapii linagliptyna + metformina, 0,8 mmol/l [MD=-0,80(95%CI:-1,24; -0,36)] dla terapii linagliptyna + pioglitazon, 0,71 mmol/l [MD=-0,71 (95%CI:-1,01; -0,41)] dla terapii linagliptyna + metformina +sulfonilomocznik.

Szansa wystąpienia u pacjenta poziomu HbA1c poniżej 7% była około 4 razy [OR=3,91 (95%CI:2,27; 6,74)] [RD=0,16 (95%CI:0,1; 0,21)] większa dla terapii linagliptyna + metformina, około 2 razy większa [OR=1,71(95%CI:1,09; 2,69)] [RD=0,12 (95%CI:0,02; 0,22)] dla terapii linagliptyna + pioglitazon, ponad 4,5 razy większa [OR=4,69(95%CI:2,89; 7,61)] [RD=0,21(95%CI:0,16; 0,26)] w grupie linagliptyna +

metformina + sulfonilomocznik, w porównaniu z placebo. Zmiana masy ciała różniła się i.s. pomiędzy badanymi grupami, ze średnią różnicą 1,1 kg [MD 1,1=(95%CI:0,2; 2,0)] na korzyść stosowania linagliptyny w skojarzeniu z pioglitazonem.

Dołączenie do leczenia pioglitazonem sitagliptyny w ramach porównań pośrednich, wiązało się z większą szansą uzyskania poziomu HbA1c poniżej 7% niż dołączenie do terapii pioglitazonem linagliptyny [OR=0,5(95%CI:0,285; 0,879)]. Pozostałe porównania pośrednie wskazują na brak i.s. różnicy pomiędzy badanymi lekami pod względem zmiany poziomu HbA1c, odsetka pacjentów osiagających HbA1c poniżej 7%, zmiany FPG i zmiany masy ciała.

Otrzymane wyniki wskazują na podobną skuteczność linagliptyny w stosunku do pozostałych leków z grupy DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna) oraz pochodnej sulfonilomocznika – glimepirydu. Linagliptyna okazała się natomiast mniej skuteczna niż metformina.

Wyniki porównań pośrednich terapii linagliptyną (w monoterapii) z sitagliptyną, wildagliptyną oraz saksagliptyną wykazały, że inhibitory DPP-4 w porównaniu z placebo skutecznie obniżały poziom Hb1Ac, FPG. Wyniki porównania pośredniego wykazały brak i.s. różnic pomiędzy porównywanymi inhibitorami DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna vs. linagliptyna) dla zmiany poziomu Hb1Ac, zmiany FPG czy odsetka pacjentów z HbA1c poniżej 7%.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań z randomizacją włączonych do analizy skuteczności.

W badaniach porównujących linagliptynę (w monoterapii) z placebo wyniki i.s. wystąpiły w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych (ZN) (różnice na korzyść linagliptyny): inne ZN niż SAE [OR=0,36;(95%CI:0,13;0,99)], zaburzenia metabolizmu i odżywiania [OR=0,41(95%CI:0,26;0,65)], hiperglikemia [OR=0,3(95%CI:0,18;0,5)], zaburzenia naczyniowe [OR=4,40(95%CI:1,00;19,26)].

Wyniki porównań pośrednich dla linagliptyny, sitagliptyny, saksagliptyny, wildagliptyny z placebo lub metforminą wykazywały brak i.s. różnic pomiędzy badanymi grupami.

W przypadku terapii linagliptyna + metformina vs. placebo stwierdzono i.s. różnicę dla następujących ZN: ZN uznane za znaczące – szansa w grupie otrzymującej linagliptynę stanowiła 17% szansy w grupie kontrolnej (GK) [OR=0,17(95%CI:0,03;0,91) [RD=-0,02;(95%CI:-0,04;0,00)]; hiperglikemia – szansa w grupie otrzymujących linagliptynę stanowiła 32% szansy w GK [OR=0,32 (95%CI:0,18;0,56)] [RD=-0,10(95%CI:-0,15;-0,04)]; podwyższony poziom glukozy we krwi – stosowanie linagliptyny wiązało się z obniżeniem szansy podwyższonego stężenia glukozy we krwi do poziomu 23% szansy występującej w GK [OR=23(95%CI:0,08; 0,69)] [RD=-0,03(95%CI:-0,06;0,00)]; ból brzucha – szansa w grupie otrzymujących linagliptynę wyniosła 17% szansy w GK [OR=0,17(95%CI:0,03;0,91)] [RD= 0,02(95%CI:-0,04; 0,00)].

Nie stwierdzono różnic i.s. dla porównań pośrednich linagliptyny z innymi DPP4 z wyjątkiem 1 punktu końcowego - szansy przerwania leczenia z powodu ZN. Szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie otrzymujących linagliptynę i pioglitazon stanowiła 17% szansy występującej w grupie otrzymujących saksagliptynę i tiazolidinedion [OR=0,17 (95%CI:0,03;0,88)].

Zgodnie z ChPL w zbiorczej analizie danych z badań kontrolowanych (dla porównania z placebo) ogólna częstość występowania ZN w grupie pacjentów stosujących placebo (53,8%) była podobna do uzyskanej w grupie otrzymującej linagliptynę w dawce 5 mg (55,0%). Przerwanie udziału w badaniu z powodu ZN było częstsze w grupie placebo (3,6%) niż w grupie stosującej 5 mg linagliptyny (2,3%). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym (DN) była hipoglikemia, która wystąpiła u 14,7% pacjentów z grupy przyjmującej trzylekową terapię (linagliptynę, metforminę i sulfonilomocznik) w porównaniu do 7,6% pacjentów z grupy placebo. W badaniach kontrolowanych linagliptyna spowodowała wystąpienie hipoglikemii jako DN u 5% pacjentów. 86,8% przypadków hipoglikemii miało nasilenie łagodne, a 13,2% umiarkowane. Żadnego przypadku hipoglikemii nie sklasyfikowano jako ciężkiego. Zapalenie trzustki występowało częściej w grupie przyjmującej linagliptynę (2 zdarzenia/2566 pacjentów otrzymujących linagliptynę vs. 0 zdarzeń/1183 pacjentów otrzymujących placebo).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów stosowania linagliptyny w porównaniu do kosztów saksagliptyny, sitagliptyny oraz wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu II. Koszty oszacowano w horyzoncie 1 miesiąca oraz 1 roku z perspektywy NFZ i pacjenta.

Przy zakładanym wspólnym limicie refundacji dla wszystkich leków z grupy inhibitorów DPP-4, ustalonym na poziomie najtańszego preparatu w hipotetycznie powstałej grupie zawierającej preparaty inhibitorów DPP-4, tj. według dostępnych danych – na poziomie ceny detalicznej brutto produktu leczniczego Trajenta (30 tabl. × 5 mg; █████ zł za opakowanie), przy odpłatności pacjenta na poziomie 50% do wysokości limitu finansowania, koszt stosowania tych leków z perspektywy NFZ jest jednakowy dla wszystkich analizowanych substancji czynnych i wynosi █████/mc oraz █████/rok.

Przy założeniu, że po wprowadzeniu refundacji inhibitorów DPP-4, ceny detaliczne brutto produktów leczniczych, innych niż Trajenta, pozostaną na poziomie z okresu czerwiec 2011, dopłaty pacjenta do terapii inhibitorami DPP-4 kształtowałyby się na poziomie od █████ zł (Trajenta) do █████ zł (Xelevia; sitagliptyna)/mc oraz od █████ zł (Trajenta) do █████ zł (Xelevia; sitagliptyna)/rok. Najbardziej opłacalną opcję terapeutyczną z perspektywy pacjenta stanowiłaby terapia linagliptyną.

Przy założeniu, że przy wprowadzaniu refundacji inhibitorów DPP-4, producenci preparatów zawierających saksagliptynę, sitagliptynę oraz wildagliptynę obniżyliby ich ceny detaliczne brutto (ustalając odpowiednio urzędowe ceny zbytu) do poziomu ceny detalicznej produktu leczniczego Trajenta (linagliptyna), koszt stosowania tych leków z perspektywy pacjenta byłby jednakowy dla wszystkich analizowanych substancji czynnych i wynosiłby █████ zł/mc oraz █████ zł/rok.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ), zgodnie z którą wprowadzenie produktu leczniczego linagliptyna oraz innych inhibitorów DPP-4 do wykazu leków refundowanych, wydawanych z odpłatnością 50% limitu, będzie związane z wydatkami NFZ rzędu █████ zł w 2013 roku.

Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4) o:

- █████ zł z perspektywy NFZ i █████ zł z perspektywy pacjenta w 2012 roku;
- █████ zł z perspektywy NFZ i █████ zł z perspektywy pacjenta w 2013 roku.

Na podstawie analizy scenariuszy skrajnych wykazano, że przy najbardziej optymistycznych założeniach, całkowite wydatki NFZ na terapię cukrzycy w 2013 roku wzrosną po wprowadzeniu refundacji inhibitorów DPP-4 o █████ zł, z kolei przy najbardziej pesymistycznych założeniach – o █████ mln zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W rekomendacjach praktyki klinicznej linagliptyna jest wymieniana jako jedna z opcji leczniczych w doustnej terapii cukrzycy typu 2. W odnalezionych wytycznych inhibitory DPP-4 w omawianym wskazaniu mogą być stosowane zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej. W wytycznych *American Diabetes Association Standards (2012)*, *American Association of Clinical Endocrinologists (2011)*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (2009)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Part of NHS. Quality Improvement Scotland Management of Diabetes (2010)* wskazano, że inhibitory DPP-4 (w tym linagliptyna) mogą być wykorzystane do poprawy kontroli stężenia glukozy we krwi u osób z cukrzycą typu 2.

Odnalezione przez Agencję zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych, są w większości pozytywne wobec finansowania dla pacjentów z cukrzycą typu 2 (Kanada – CADTH 2012; Dania – DMA 2011; Szkocja – SMC 2011).

Dodatkowe uwagi Rady

Należy zwrócić uwagę na rozbieżności w sposobach odpłatności jakie pojawiają się w związku z problemem decyzyjnym. We wniosku refundacyjnym wnioskowany poziom odpłatności to ryczałt. Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet zakładają, że linagliptyna będzie finansowana

z 50% odpłatnością dla pacjenta. Natomiast zgodnie z ustawą refundacyjną przewidywany ewentualny poziom odpłatności dla pacjenta wynosiłby 30%.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu ws. oceny leku nr AOTM-OT-433-18/2011 „Trajenta® (linagliptin). Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (monoterapia i terapia skojarzona)”, marzec 2012.

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

Kopia pisma Prezesa NFZ do Ministra Zdrowia, znak [Redacted]