



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Galvus (wildagliptyna)
w dwu- i trzylekowej terapii doustnej
stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-20/2013

Data ukończenia: październik 2013

Wykaz skrótów

ACE	– inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting-enzyme inhibitor)
ACS	– ostre zespoły wieńcowe (acute coronary syndromes)
AD	– leki przeciwcukrzycowe (antidiabetic drugs)
Agencja	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
ALO	– alogliptyna
ALT	– aminotransaminaza alaninowa (alanine transaminase)
ARB	– antagonist receptoru angiotensyny II (angiotensin receptor blocker)
AST	– aminotransaminaza asparaginianowa (aspartate transaminase)
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
BMI	– współczynnik masy ciała (body mass index)
CCV	– sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (cardiovascular and cerebrovascular)
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
DPP-4 / DPP-IV	– inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4
eGFR	– szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)
EMA	– The European Medicines Agency
ESRD	– schyłkowa niewydolność nerek (end stage renal disease)
FDA	– Food and Drug Administration
FPG	– stężenie glukozy w osoczu na czczo (fasting plasma glucose)
GFR	– przepływ kłębkowy (glomerular filtration rate)
GIP	– żołądkowy peptyd hamujący (gastric inhibitory polypeptide)
GLARG/MET/GLI	– insulina glargine podawana w skojarzeniu z metforminą oraz glimepirydem
GLI	– glimepiryd
GLI/MET	– glimepiryd podawany w skojarzeniu z metforminą
GLK/MET	– gliklazyd podawany w skojarzeniu z metforminą
GLP-1	– peptyd glukagonopodobny 1
GRADE	– Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group
HbA1c	– hemoglobina glikowana
HbsAg	– antygen wirusowy
HMG CoA	– reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A
HOMA-IR	– wskaźnik insulinooporności (homeostatic model assessment – insulin resistance)
ISR-G	– wskaźnik poposiłkowego stężenia wydzielanej insuliny do stężenia glukozy (insulin secretory rate relative to glucose)
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	– low density lipoprotein
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LIN	– linagliptyna
MD	– (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MET	– metformina
NNT	– (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
non-HDL	– cholesterol frakcji innej niż HDL (high density lipoprotein)
OAD	– doustne leki przeciwcukrzycowe (oral antidiabetics agents)
OHA	– doustne leki przeciwcukrzycowe/hipoglikemizujące (oral hypoglycemic agents)
PL/GLI	– placebo podawane w skojarzeniu z glimepirydem
PL/MET/GLI	– placebo podawane w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem
PL/MET/GLI	– placebo podawane w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem
PPG	– poziom glukozy we krwi po posiłku (postprandial glucose)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	– rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

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

SAX – saksagliptyna (saxagliptin)

t1/2 – czas półtrwania substancji w organizmie

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

TSH – hormon tyreotropowy (Thyroid-stimulating hormone)

TZD – tiazolidynodion

ULN – górna granica normy (upper limit of norm)

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

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

WIL – wildagliptyna

WIL/GLI – wildagliptyna podawana w skojarzeniu z glimepirydem

WIL/MET – wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą

WIL/MET/GLI – wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem

WIL/MET/SFM – wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

WIL/SFM – wildagliptyna podawana w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika

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

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sanofi-Aventis sp z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis sp z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis sp z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna.....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.2. Status rejestracyjny	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	41
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	41
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	41
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	50
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	50
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	51
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	64
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	80
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	81
4. Ocena analizy ekonomicznej	84
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	84
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	85
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	88
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	89
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	89
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	89
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	92
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	92
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	93
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	93
5. Ocena analizy wpływu na budżet	93
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	93
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	96

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	97
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	97
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	102
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	103
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	103
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	103
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	104
8.1. Rekomendacje kliniczne	104
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	107
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	108
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	110
10. Opinie ekspertów.....	112
11. Kluczowe informacje i wnioski	112
12. Źródła.....	119
13. Załączniki	122

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

06.09.2013 MZ-PLR-460-19387-2/MKR/13;
MZ-PLR-460-19388-2/MKR/13

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Galvus (wildagliptyna)

Wnioskowane wskazanie: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:

w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

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

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

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

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Galvus wildagliptyna 50mg 28 tab – [REDACTED]

Galvus wildagliptyna 50mg 56 tab – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15; 02-674, Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Pochodne biguanidu (Metforminum)
Avamina - Bioton S.A., Polska
Etform - Sandoz GmbH, Niemcy
Formetic - Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
Glucophage - Merck Santé S.A.S., Francja
Metfogamma - Worwag Pharma GmbH & Co.Kg, Niemcy
Metformax - Teva Pharmaceuticals Polska Sp. Z O. O., Polska
Metformin Bluefish - Bluefish Pharmaceuticals Ab, Szwecja
Metformin - Galena Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy "Galena", Polska
Metifor - Polfarmex S.A., Polska
Metral - Warszawskie Zakł.Farm. Polfa S.A., Polska
Siofor - Berlin Chemie Ag, Niemcy
Pochodne sulfonilomocznika (Gliclazidum)
Diabrezide - L.Molteni & C. Dei F.Lii Alitti Societa Di Esercizio S.P.A., Włochy
Diagen - Generics (Uk) Ltd., Wielka Brytania
Diaprel - Mr Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., Polska
Diazidan - Icn Polfa Rzeszów S.A., Polska
Gliclada - Krka D.D., Novo Mesto, Słowenia
Symazide - Mr Symphar Sp. Z O.O., Polska
Pochodne sulfonilomocznika (Glimepridum)
Amaryl - Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Niemcy
Avaron - Bioton S.A., Polska
Diaril - Biofarm Sp.z o.o., Polska
Glibetic - Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
Glidamid - Icn Polfa Rzeszów S.A., Polska
Glimehexal - Sandoz GmbH, Austria
Glimepiride Accord - Accord Healthcare Ltd, Wielka Brytania
Glipid - Genexo Sp. z o.o., Polska
Glitoprel - Polfarmex S.A., Polska
Pemidal - Pabianickie Zakł.Farm. Polfa S.A., Polska
Symglic - Symphar Sp. z o.o., Polska
Pochodne sulfonilomocznika (Gliplizidum)
Glipizide BP - Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy "Galena", Polska
Inhibitory α-glukozydazy
Akarboza - Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno, Polska
Inhibitory DPP-4
Onglyza - Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Januvia/ Xelevia, Janumet - Merck Sharp & Dohme Ltd.
Trajenta - Boehringer Ingelheim
Agoniści receptora GLP-1
Byetta (Exenatidum) - Eli Lilly Nederland B.V., Holandia
Victoza (Liraglutidum) - Novo Nordisk A/S, Dania
Insuliny o średnim i długim czasie działania (insuliny bazalne)
Insulina detemir (Levemir) - Novo Nordisk A/S Novo Nordisk Production
Insulina glargine (Lantus) - Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Insulina NPH (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill) - Novo Nordisk A/S
Insulina NPH (Insuman Basal) - Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Insulina NPH (Gensulin N) - Bioton S.A.
Insulina NPH (Humulin N, Humulin N Pen) - Lilly France S.A.
Insulina NPH (Polhumin N) - Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismami z dnia 06.09.2013 r., znak MZ-PLR-460-19387-2/MKR/13; MZ-PLR-460-19388-2/MKR/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 we wskazaniu leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2:

w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[redacted]

- [redacted]

można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,

w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[redacted]

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- [redacted] Analiza problemu decyzyjnego dla wildagliptyny (Galvus®) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. [redacted] Kraków, lipiec 2013 r.
- [redacted] Analiza efektywności klinicznej dla wildagliptyny (Galvus®) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. [redacted] Kraków 2013 r.
- [redacted] Analiza użyteczności kosztów produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. [redacted] Kraków 2013 r.
- [redacted] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Galvus® (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. [redacted] Kraków 2013 r.
- [redacted] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna). [redacted] Kraków, lipiec 2013 r.

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

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK
Galvus® (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010r.	<p><u>Zalecenia:</u> 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wildagliptyna jest produktem leczniczym podawanym doustnie, należącym do nowej grupy leków - inhibitorów peptydazy dipeptydylowej IV – których działanie powoduje zwiększenie stężenia endogennych inkretyn, przez co poprawia się wrażliwość komórek beta na glukozę. Wildagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą wykazuje nie gorszą skuteczność od sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA1c lub poziomem glikemii w surowicy krwi.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko RK/RP
Insuliny bazalne		
Insulina detemir (Levemir®) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne refundowanie leku Levemir we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu II leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. Rada Przejrzystości uważa za zasadne refundowanie leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu II, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca (HbA1c \geq 8%), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny, proponowany poziom odpłatności ustalono na poziomie 30%.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), (kod EAN: 5909990895717) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 [redacted], oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”, z kategorią odpłatności [redacted] limitu finansowania. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMEA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna na posiedzeniu w dniu 29.03.2010 r. omawiała dokumenty otrzymane w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.
Insulina glargine (Lantus®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) leczenie cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	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: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Inne leki przeciwcukrzycowe		
Linagliptin (Trajenta®) leczenie cukrzycy typu 2	Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia	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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK/RP
	12 marca 2012 r.	dorostych 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 sufonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
Xelevia® (Sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trojskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
Sitagliptin (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trojskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 23/8/2010 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.
Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	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.
Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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

- E14 - Cukrzyca nieokreślona

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

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

Tabela 3. Różnicowanie typów cukrzycy

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

Ponadto wyróżnia się także inne postacie cukrzycy o nietypowym przebiegu, m. in. postać LADA oraz MODY. Postać LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) charakteryzuje się długotrwałym, tłym przebiegiem. Do ujawnienia się pełnego obrazu choroby, zwykle dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia. Może to prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych, zamiast włączenia do leczenia insulinoterapii. Natomiast cukrzyca typu MODY (*maturity onset diabetes if youth*) jest postacią graniczną. Występuje w wieku typowym dla cukrzycy typu 1, ale jej przebieg kliniczny przypomina cukrzycę typu 2.

Tabela 4. Różnicowanie postaci granicznych cukrzycy

Typ 1 (LADA)	Typ 2 (MODY)
BMI < 25 kg/m ² (utrata masy ciała > 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy)	nadwaga i otyłość
HbA _{1c} > 10% (wiek zazwyczaj < 50 r. ż.)	cukrzyca typu 2 w rodzinie
bez nadciśnienia tętniczego	obecne nadciśnienie tętnicze lub inne cechy zespołu metabolicznego
peptyd C – niski	peptyd C – wysoki
bez powikłań	częste powikłania przy wykryciu
obecne przeciwciała anty-GAD/ICA	brak przeciwciał

Epidemiologia

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).

Tabela 5. Populacja pacjentów z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ

	2011	2012
T2DM	2 271 985	2 221 580

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.

Opinia eksperta – „Uwzględniając intensywne działania promocyjne przypuszczam, że liczba chorych, u których włączaloby widagliptynę byłaby bardzo duża – mierzona w setki tysięcy (ok. 200 000 lub nawet więcej – oszacowania własne).”

Etiologia i patogeneza

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

Klasyfikacja

American Diabetes Association dokonała podziału cukrzycy według przyczyn. Wyróżniono następujące typy:

Tabela 6. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg American Diabetes Association

Typ cukrzycy	Przyczyna
Cukrzyca typu 1	- Wywołana procesem immunologicznym - Idiopatyczna
Cukrzyca typu 2	-
Inne typy cukrzycy	- Defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β - Defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny - Choroby trzustki - Choroby układu dokrewnego - Leki - Choroby infekcyjne - Rzadkie formy o podłożu immunologicznym - Inne zespoły genetyczne
Cukrzyca ciążowa	-

Obraz kliniczny

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

Cukrzyca typu 2 początkowo jest bezobjawowa. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Pierwszym objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.

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

Diagnostyka

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

- Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (na czczo- 8 godzin bez jedzenia), wynik należy potwierdzić innego dnia.
- Objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu ≥ 200 mg/dl.
- Stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia 75 mg glukozy rozpuszczonej w wodzie.

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

W zaleceniach American Diabetes Association z 2010 r. w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA_{1c} (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA_{1c} wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 – 6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA_{1c} $>6,5\%$. Polsce Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczania HbA_{1c}.

Leczenie – informacje ogólne

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

Leczenie nefarmakologiczne

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

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

W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się:

- doustne leki hipoglikemizujące,
- leki działające na układ inkretynowy,
- insulinę.

Leczenie farmakologiczne – leki doustne

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

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonylomocznika (PSM),
- leki antyhiperglikemiczne;
 - pochodne biguanidu (metformina),
 - leki hamujące α -glukozydazy (α G),
 - inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptykami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkrety).

Pochodne sulfonylomocznika (PSM), stanowią grupę leków najczęściej stosowaną w leczeniu cukrzycy. Wskazane są w cukrzycy typu 2 w monoterapii, szczególnie u osób z prawidłową masą ciała i niewielką nadwagą, gdy leczenie nefarmakologiczne jest niewystarczające oraz w terapii skojarzonej z pochodnymi biguanidów, TZD i insuliną.

Pochodne biguanidów (metformina) mogą być stosowane u chorych na cukrzycę typu 2 u których występuje przynajmniej resztkowe wydzielanie insuliny. Są szczególnie korzystne u chorych ze współistniejącą otyłością, w monoterapii, łącznie z dietą cukrzycową zawierającą nie mniej niż 1000 kcal/dobę. Ponadto pochodne biguanidów są wskazane w cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, akarbozą lub insuliną.

Inhibitory α -glukozydazy (akarboza) są wskazane w leczeniu cukrzycy typu 2 we wczesnym etapie leczenia, łącznie z dietą cukrzycową oraz w terapii skojarzonej (np. z pochodnymi sulfonylomocznika lub jako trzeci lek z pochodnymi sulfonylomocznika i metformin).

Do leków oddziałujących na oś inkrętową należą agoniści receptora GLP-1 i inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV).

Antagoniści receptora dla GLP-1 stanowią nową grupę leków wpływających na poprawę efektu inkrętynowego. Są to wywodzące się z przewodu pokarmowego hormony inkrętynowe, które stymulują wydzielanie insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny. Przedstawicielem tej grupy jest podawany s.c. eksenatyd. Stosuje się go w celu poprawy kontroli glikemii w cukrzycy typu 2 jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Drugą grupą leków oddziałujących na oś inkrętową są inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4). Hamują one rozpad GLP-1, i tym samym zwiększają jego aktywność. Przedstawicielami tej grupy są podawane p.o. wildagliptyna i sitagliptyna. Wildagliptynę stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych o niedostatecznie wyrównanych przy terapii dwoma lekami doustnymi, natomiast sitagliptyna jest wskazana do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz w skojarzeniu z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi.

Gdy zmiana stylu życia i stosowanie jednego leku doustnego staje się nieskuteczne w leczeniu cukrzycy typu 2, zaleca się stosowanie 2 lub niekiedy 3 leków doustnych lub leków doustnych w połączeniu z analogiem GLP-1 lub z insuliną.

Połączenie zalecane w terapii skojarzonej 2-lekowej obejmuje:

- metforminę + pochodne sulfonilomocznika,
- metforminę + lek inkrętynowy (analog GLP-1 lub inhibitor DPP-4).

Natomiast w terapii 3-lekowej można zastosować schemat:

- metformina + pochodne sulfonilomocznika + lek inkrętynowy,
- metformina + pochodne sulfonilomocznika + akarboza,
- metformina + lek inkrętynowy + akarboza.

Leczenie farmakologiczne- insulina

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

Wskazaniem do insulinoterapii jest:

- cukrzyca typu 1
 - u dzieci i młodzieży
 - u dorosłych
 - cukrzyca LADA od chwili rozpoznania
- cukrzyca typu 2
 - wtórna nieskuteczność leków doustnych ($HbA_{1c} > 7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej)
 - przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie)
 - leczenie czasowe
 - świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią ($>16,7$ mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi
 - opanowanie glukotoksyczności
 - ostry zespół wieńcowy; zabieg przez skórną angioplastyki wieńcowej
 - udar mózgu
 - ostre stany zapalne, urazy i inne stany naglące
 - kortykoterapia
 - zabieg operacyjny
 - ciąża
- cukrzyca związana z mukowiscydozą.

Tabela 7. Rodzaje insulin ludzkich i ich analogów

Rodzaj	Preparat	Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
Analogi insulin szybko działające	Aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	Glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	Lispro	15 min	40-60 min	3-5 h

Insuliny krótko działające	Neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
Insuliny średnio długo działające	Izofanowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
Analogi insuliny długo działające	Detemir	1,5-2 h	3 (4) – 14 h	≤24 h
	Glargine	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h

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

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

Obecnie we wszystkich modelach insulinoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2 zalecane jest równoczesne stosowanie metforminy (jeżeli nie jest przeciwwskazana). Wśród modeli insulinoterapii wyróżnia się insulinoterapię prostą, złożoną oraz intensywną insulinoterapię czynnościową. Coraz częściej są także stosowane osobiste pompy insulinowe.

Insulinoterapia prosta to skojarzone leczenie lekami doustnymi (zwykle metforminą) i insuliną podstawową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem), natomiast insulinoterapia złożona opiera się na stosowaniu mieszanek insulinowych i intensywnej insulinoterapii. Stosowanie mieszanek insulinowych jest podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2.

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Powikłania cukrzycy

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

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

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

Tabela 8. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<p>Kwasica i śpiączka ketonowa – ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znaczącego niedoboru insuliny. Charakterystyczną cechą jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu.</p>	<p>Powikłania oczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatia cukrzycowa – należy do grupy powikłań ocznych. W etiologii choroby podstawowe znaczenie mają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze. Klasyfikacja retinopatii cukrzycowej obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ retinopatię nieproliferacyjną bez makulopatii, ▪ retinopatię nieproliferacyjną z makulopatią, ▪ retinopatię przedproliferacyjną (wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe, <i>intraretinal microvascular abnormalities</i> – IRMA), ▪ retinopatię proliferacyjną, ▪ retinopatię proliferacyjną z powikłaniami, ▪ retinopatię nieproliferacyjną <p>Retinopatię nieproliferacyjną charakteryzują: poszerzenie i zamykanie się włośniczek, mikrotętniaki, wybroczyny, zwyrodnienie siatkówki oraz nieprawidłowości naczyń żylnych i tętniczych. Najcięższą formą retinopatii nieproliferacyjnej jest stadium przedproliferacyjne, w którym rozwijają się IRMA. Retinopatia proliferacyjna</p>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	<p>cechuje się nowotworzeniem naczyń, z których łatwo dochodzi do krwotoków oraz rozrostem tkanki włóknistej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inne powikłania oczne</u> – w tym: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma oraz jaskra wtórna krwotoczna.
<p>Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny, rozwijający się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, zwykle pod wpływem czynnika wywołującego. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odwodnieniem.</p>	<p>Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) – to czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii.</p> <p>Rozwój nefropatii cukrzycowej zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych. W następstwie działania czynników metabolicznych, hemodynamicznych oraz cytokin i mediatorów zapalenia dochodzi do zmian w błonie podstawowej prowadzących do zmniejszenia jej ładunku ujemnego i zwiększenia porów. Jednocześnie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomórkowego wskutek hiperglikemii. Klinicznym objawem tych nieprawidłowości jest zwiększenie przesączania albuminy, początkowo w postaci mikroalbuminurii a następnie jawnego białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do szklwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej i rozwoju niewydolności nerek.</p>
<p>Kwasica melczanowa – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy >5 mmol/l, rozwijająca się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy.</p>	<p>Neuropatia cukrzycowa – jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy (w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych).</p> <p>W etiologii neuropatii cukrzycowej rolę odgrywają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki metaboliczne – hiperglikemia (aktywacja szlaku polioloowego, kinazy białkowej nieenzymatyczna glikacja białek), stres oksydacyjny, niedobór czynnika wzrostowego nerwów (NGF), jego receptora i innych czynników troficznych. • czynniki naczyniowe – zmiany reologiczne, miażdżyca, zmiany w naczyniach odżywczych nerwów. • czynniki genetyczne. <p>Największe znaczenie ma hiperglikemia, uruchamiająca pozostałe mechanizmy patogenetyczne.</p>
<p>Hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii <3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii (częściej w długotrwałej, dobrze wyrównanej cukrzycy typu 1) lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ale gwałtownie się zmniejszyła.</p> <p><u>Podział hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna – chory sam potrafi ją opanować, przyjmując dodatkowy pokarm, zjadając kostkę cukru lub wypijając słodzony płyn. • Umiarkowana – wymaga pomocy drugiej osoby, która poda dodatkowy pokarm, cukier prosty lub wstrzyknie glikagon. • Ciężka – z utratą przytomności, wymaga hospitalizacji. 	<p>Zespół stopy cukrzycowej – owrzodzenie lub destrukcja tkanek głębokich stopy u chorych na cukrzycę oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania.</p>
	<p>Powikłania makroangiopatyczne – chorych na cukrzycę typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią traktuje się jako obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka.</p> <p>W cukrzycy występuje wiele dodatkowych czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Czynniki te są przyczyną odrębności obrazu miażdżycy u chorych na cukrzycę, takich jak: rozwój miażdżycy u osób młodszych; zmiany w tętnicach o mniejszym kalibrze i bardziej rozsiane; wyrównanie ryzyka u obu płci; upośledzenie</p>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	<p>powstawania krążenia obocznego wskutek mikroangiopatii; zaburzenia reaktywności naczyń i adaptacji układu krążenia wskutek neuropatii wegetatywnej; bezbólowy przebieg zespołów miażdżycowych – choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych; częstsze współistnienie nadciśnienia tętniczego i otyłości.</p> <p>Istotną rolę w rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinoooporność oraz dyslipidemia aterogenna.</p>
	<p>Zmiany skórne – występują u 25-30% chorych na cukrzycę. Spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi (glikacja, dyslipidemia) i naczyniowymi (mikroangiopatia) oraz neuropatią (zaburzenia potliwości, świąd, przeczulica).</p> <p><u>Postaci zmian skórnych:</u> zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, tłuszczowate obumietanie skóry, rumieniec cukrzycowy, plamica cukrzycowa, cukrzycowa twardzina obrzękowa, zakażenia skóry, złogi lipidowe, rogowacenie ciemne.</p>
	<p>Zmiany stawowe – przyczynami zmian stawowych w cukrzycy mogą być: nadmierna aktywność czynników wzrostowych i zwiększona przepuszczalność naczyń, a przede wszystkim glikacja kolagenu.</p> <p><u>Postaci zmian stawowych:</u> zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągnięta dłoniowego), staw Charcota (neuroosteoartropia).</p>
	<p>Zmiany kostne – u chorych na cukrzycę dominuje zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy).</p> <p><u>Postaci zmian kostnych:</u> osteopenia i osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa.</p>
	<p>Zaburzenia psychologiczne i psychiczne – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa. Chorzy na cukrzycę z powodu nieuleczalnego charakteru choroby wymagają wsparcia psychospołecznego. Ważne w działaniach chorego jest poczucie wpływu na przebieg choroby, które jest silniejsze u osób wykształconych i umiejących sobie radzić w trudnych sytuacjach.</p>

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 9. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Galvus (wildagliptyna) - tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; - tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582
Substancja czynna	Wildagliptyna
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4), kod ATC: A10BH02 Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym selektywnym inhibitorem DPP-4. Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo jak i po posiłku.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	26 września 2007
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2: w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: [redacted] [redacted] [redacted] • [redacted]
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem. Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z sulfonylomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonylomocznika. Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wildagliptyny w trzylekowej terapii doustnej – w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Wildagliptyna jest również wskazana do stosowania w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Laktoza bezwodna, Celuloza mikrokryształiczna, Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A), Magnezu stearynian)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 11. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Galvus wildagliptyna 50mg 28 tab – [redacted] Galvus wildagliptyna 50mg 56 tab – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[redacted]

Grupa limitowa	
	<p>[Redacted content]</p>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 należą:

- Metformina (w monoterapii lub stosowana w terapii skojarzonej z OAD)
- Insuliny bazalne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2
 - Średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH, neutral protamin Hagedorn);
 - O długim czasie działania:
 - Insulina glargine,
 - Insulina detemir.
- Pochodne sulfonilomocznika jako terapia dodana do metforminy;
- Leki inkretynowe:

- Inhibitory peptydazy dipeptydowej IV (DPP-4: sitagliptyna i wildagliptyna) jako terapia dodana do metforminy,
- Leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy,
- Inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić:

- Insulina detemir (Levemir) – finansowana we wskazaniu: Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.
- Insulina glargine (Lantus) – finansowana we wskazaniu: 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); z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.
- Insulina NPH (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Humulin N, Humulin N Pen, Polhumin N) – finansowana we wskazaniu: Cukrzyca; z odpłatnością ryczałtową, w ramach grupy limitowej 14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich.
- Metformina (Avamina, Eform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformax SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Metral, Siofor) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca; z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina.
- Pochodne sulfonilomocznika:
 - gliclazidum (Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide),
 - glimepiridum (Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic, Glidamid, GlimeHexal, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic),
 - glipizidum (Glipizide BP).
 – finansowane we wskazaniu: cukrzyca; z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika.
- Akarboza (Adeksa, Glucobay) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca; z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza.

Natomiast leki inkretynowe (inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.


Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTD 2013	<p><u>Etap 1. Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia, zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonilomocznika; • aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki; • w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek; <p><u>Etap 2. Terapia doustna skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1); • 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. <p><u>Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</u> [przede wszystkim z zastosowaniem</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); różne modele — z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. <u>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</u>
USA	AACE 2013	Terapia skojarzona: U pacjentów z HbA1c > 7,5% lub, u których nie osiągnięto wartości docelowej HbA1c podczas terapii metforminą należy rozpocząć leczenie z zastosowaniem drugiego środka do stosowania w skojarzeniu z metforminą. U pacjentów z nietolerancją metforminy powinny być stosowane 2 leki z innych grup, o uzupełniających się mechanizmach działania Istnieje wiele kombinacji doustnych tabletek lub kapsulek zawierających metforminę plus inhibitor DPP-4 , pioglitazon TZD, lub SFU. Trójlekowa terapia: Wiele nowych leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitory DPP-4 (wildagliptyna) , agonści receptora GLP-1) przetestowano w skojarzeniu z metforminą i SFU lub TZD (wykazano skuteczność i bezpieczeństwo).
USA	ADA 2013	<u>Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 obejmują:</u> • Metformina, jeśli nieprzeciwwskazana, jest preferowanym środkiem farmakologicznym rozpoczynającym leczenie cukrzycy typu 2 • Jeżeli monoterapia nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę. U nowo zdiagnozowanych chorych na cukrzycę typu 2 z wyraźnie objawowym i / lub podwyższonym stężeniem glukozy we krwi i HbA1c, należy rozważyć terapię insulinową, z lub bez dodatkowych środków.
Kanada	CDA 2013	W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków); jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy dołączyć kolejny lek z innej grupy lub insulinoterapię. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).
USA	ADA/EASD 2012	Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonylomocznik, TZD, DPP-4- w tym wildagliptyna , GLP-1). Wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.
Belgia	IDF 2012	• W leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 pierwszą linię terapii stanowi metformina. Gdy poziom glukozy jest wysoki, w celu wywołania szybkiej odpowiedzi można zastosować sulfonylomocznik albo inhibitory alfa-glukozydazy. Środki te mogą być stosowane w leczeniu wstępnym, gdy nie można podać metforminy. • Druga linia terapii polega na dodaniu metforminy (jeżeli nie była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. • Trzecia linia terapii rozpoczyna się podaniem insuliny lub wprowadzeniem dodatkowego, trzeciego środka doustnego, którym może być lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 , tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1. • Czwartą linię terapii wprowadza się, gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie. Na tym etapie należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane.
USA	ACP 2012	<u>Zalecenie 1:</u> ACP zaleca dodanie terapii doustnej, farmakologicznej u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, gdy zmiana stylu życia, w tym odpowiednia dieta, aktywność fizyczna, i utrata masy ciała, nie wpłynęła na poprawę hiperglikemii. <u>Zalecenie 2:</u> ACP zaleca, aby lekarze przepisywali monoterapię metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu cukrzycy typu 2 <u>Zalecenie 3:</u> ACP zaleca dodanie drugiego leku do metforminy w leczeniu pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, gdy zmiana stylu życia i metformina stosowana w monoterapii nie umożliwiają kontroli hiperglikemii
Szkocja	SIGN 2010	W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna) Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonylomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii.
Wielka Brytania	NICE 2009 (2010)	• Należy rozpocząć leczenie metforminą u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz u których poziom glukozy we krwi jest niewłaściwie kontrolowany przez styl życia (dieta, aktywność fizyczna) • Leczenie metforminą może być także pierwszą linią terapii obniżającej poziom glukozy,

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>u pacjentów bez nadwagi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli poziom glukozy pozostaje nadal wysoki, należy dodać do leczenia inny doustny środek przeciwcukrzycowy (zazwyczaj sulfonylomocznik). • Jeżeli poziom glukozy we krwi nie jest właściwie kontrolowany wskazane jest dodanie innego doustnego środka przeciwcukrzycowego (DPP-4, tiazolidnionid) • W niektórych przypadkach wskazane jest także stosowanie GLP-1 • Należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) zamiast sulfonylomocznika jako drugiej linii skojarzenia z metforminą w pierwszej linii, gdy kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje niewystarczająca (HbA1c \geq 6,5%) jeśli: <ul style="list-style-type: none"> - pacjent jest narażony na znaczne ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków (np. osoby starsze, osoby pracujące na wysokościach, lub osoby w określonych warunkach społecznych lub - pacjent nie toleruje sulfonylomocznika lub stosowanie pochodnych sulfonylomocznika jest przeciwwskazane.
USA	AACE/ACE 2009	<p><u>W monoterapii, jeśli wartość wyjściowa HbA1c wynosi 6,5-7,5%, rekomendowane są:</u> metformina, tiazolidynodiony, inhibitory DPP-IV, inhibitory α-glukozydazy, których podawanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia hypoglikemii. <u>W większości przypadków w terapii skojarzonej zaleca się</u> podawanie metforminy w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika, inhibitorem DPP-IV, agonistą receptora GLP-1 lub glinidem. Inhibitory DPP-IV oraz agoniści receptora GLP-1 mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż glinidy i pochodne sulfonylomocznika. Inhibitory DPP-IV nie powodują przyrostu masy ciała. Agoniści receptora GLP-1 charakteryzują się natomiast wyższą skutecznością w obniżaniu poziomu glukozy poposiłkowej.</p> <p><u>W trójlekowej terapii doustnej zaleca się następujące skojarzenia (w populacji pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania metforminy):</u> metformina + agonista GLP-1 + TZD; metformina + agonista GLP-1 + glinid; metformina + agonista GLP-1 + SFM; metformina + inhibitor DPP-IV + TZD; metformina + inhibitor DPP-IV + glinid; metformina + inhibitor DPP-IV + SFM.</p>

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>1.W przypadku niepowodzenia leczenia metforminą - najczęstszym sposobem wzmocnienia terapii jest dołączenie preparatu z grupy pochodnych sulfonylomocznika (PSU) (odsetek tak leczonych chorych na TD2M oceniam na około 30%)</p> <p>2.Drugim pod względem częstości stosowanym sposobem jest dołączenie insuliny bazowej lub przejście na insulinoterapię + metformina (około 20% wszystkich chorych na TD2M)</p> <p>3.Terapia trójlekowa lekami doustnymi stosowana jest bardzo rzadko (5%)</p>	<p>Najprawdopodobniej wskazanie 2 i 3, w nieco mniejszym stopniu 3, ponieważ w takiej sytuacji większość lekarzy sięga po insulinę</p>	<p>Najtańszą technologią stosowaną w Polsce w przypadku niepowodzenia leczenia metforminą (po wykluczeniu innych przyczyn niż nieskuteczność leku) jest rozważenie terapii preparatem z grupy PSU lub włączenie insuliny</p>	<p>Najskuteczniejszą formą leczenia niewyrównanej T2DM, stosunkowo bezpieczną i taną jest rozważenie wprowadzenia terapii insuliną ludzką u pacjentów dobrze wyedukowanych.</p>	<p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 20113. Diabetologia Kliniczna 2013,suplA, A-16: „.... preparaty z grupy DPP-4 (zgodnie z rejestracją w przypadku nietolerancji metforminy” preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z wystąpieniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek” „...dołączenie do metforminy leku z grupy PSU lub inh. DPP-4..” „..... terapia 3 lekowa z zastosowaniem metforminy i dwóch leków o różnych mechanizmach działania, w tym inh. DPP-4”</p>

* zgłoszono konflikt interesów

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Metformina + pochodna sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd)	„W oparciu o dane dotyczące standardów i wytycznych postępowania klinicznego, praktyki klinicznej, udziałów rynkowych i danych sprzedażowych leków przeciwcukrzycowych oraz ich stanu finansowania w Polsce w leczeniu cukrzycy, należy stwierdzić, iż analizowane interwencje alternatywne (terapia metforminą i pochodną sulfonilomocznika, monoterapia pochodną sulfonilomocznika w przypadku nietolerancji MET oraz terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z lekami doustnymi: metforminą, pochodną sulfonilomocznika oraz metforminą i pochodną sulfonilomocznika) stanowią adekwatne komparatory dla ocenianej interwencji.”	<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, - stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, - finansowane w Polsce ze środków publicznych,
Monoterapia pochodną sulfonilomocznika (przy nietolerancji metforminy)		
Insulina bazalna (Insulina glargine) + OAD (metformina, pochodna sulfonilomocznika, metforminą + pochodna sulfonilomocznika)		

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono dwie technologie stosowane w skojarzeniu z pochodną biguanidu (metforminą) – pochodne sulfonilomocznika i insulina bazalna.

Wybór ww. technologii jako komparatorów uzasadniono ich potwierdzoną skutecznością kliniczną oraz stosowaniem w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto wybór uargumentowano faktem, iż znajdują się na wykazie leków refundowanych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 29 opracowań wtórnych odnoszących się do oceny efektywności klinicznej wildagliptyny lub grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów: *Amori 2007, Richter 2008a, Richter 2008b, Fakhoury 2010, Kleefstra 2010, Ligueros-Saylan 2010, Monami 2010, Neumiller 2010, Schwartz 2010, Schweizer 2010, Sherifali 2010, Waugh 2010, Esposito 2011, Monami 2011a, Monami 2011, Monami 2011b, Neumiller 2011, Richard 2011, Aroda 2012, Cai 2012, Deacon 2012, Goossen 2012, Karagiannis 2012, Liu 2012, Monami 2012, Park 2012, Patil 2012, Scheen 2012, Monami 2013.*

W tabeli 15 zestawiono wyniki 9 najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (lata: 2011-2013) oceniających efektywność kliniczną wildagliptyny lub grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów: *Esposito 2011, Monami 2011b, Monami 2011a, Neumiller 2011, Aroda 2012, Cai 2012, Karagiannis 2012, Liu 2012, Park 2012.*

W tabeli 16 zestawiono wyniki 8 przeglądów systematycznych, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny na tle grupy DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2: *Ligueros-Saylan 2010, Schweizer 2010, Monami 2011, Richard 2011, Goossen 2012, Monami 2012, Patil 2012, Monami 2013.*

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo wildagliptyny lub grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Oprócz ww. dowodów wtórnych przedstawionych przez wnioskodawcę nie odnaleziono dodatkowych opracowań.

Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną wildagliptyny / inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																	
Esposito 2011 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Cel: ocena efektywności inhibitorów DPP-4 pod kątem redukcji poziomu HbA1c poniżej 7%. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do września 2010	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4; Komparatory: placebo lub inny doustny lek przeciwcukrzycowy; Punkty końcowe: udział pacjentów z poziomem HbA1c <7%; Metodyk badania - RCT z czasem trwania ≥ 12 tyg. włączające, co najmniej 30 pacjentów, zawierające dane odnośnie ilości pacjentów z HbA1c <7%; - przeszukiwano bazy Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz CINAHL lub w przypadku badań zakończonych lecz nieopublikowanych strony: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicalstudyresults.org; - słowa kluczowe: type 2 diabetes, glycohaemoglobin, GLP-1, haemoglobin A1c, incretin, DPP-4, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, human, clinical trial;a; Kryteria wykluczenia: pacjenci bez cukrzycy typu 2, przyjmowanie 2 leków jednocześnie, stosowanie większych niż obecnie zalecane maksymalne dawki;	Włączone badania: 43 RCT, w tym 7 porównujących wildagliptynę z placebo (w tym badanie Garber 2008) oraz 7 porównujących wildagliptynę z lekiem aktywnym (metforminą, pioglitazonem, rozyglitazonem, glimepirydem (Ferrannini 2009) lub akarbozą. Dawka wildagliptyny wynosiła 100 mg/d. Kluczowe wyniki: <table border="1" data-bbox="1227 427 2154 906"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>Wartość parametru EBM</th> <th>parametr EBM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: udział pacjentów z HbA1c<7%</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>3,29 (2,5; 4,01)*</td> <td rowspan="2">POR</td> </tr> <tr> <td>WIL vs OAD</td> <td>0,82 (0,52; 1,15)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: średnia zmiana poziomu HbA1c</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>-0,69 (-0,92; -0,45)*</td> <td rowspan="2">WMD [%]</td> </tr> <tr> <td>WIL vs OAD</td> <td>0,17 (-0,19; 0,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: hipoglikemia</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>2,2 (0,81; 5,41)</td> <td rowspan="2">RR</td> </tr> <tr> <td>WIL vs OAD</td> <td>0,85 (0,60; 1,30)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>1,08 (0,61; 1,50)*</td> <td>WMD [kg]</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	Wartość parametru EBM	parametr EBM	Punkt końcowy: udział pacjentów z HbA1c<7%			WIL vs PL	3,29 (2,5; 4,01)*	POR	WIL vs OAD	0,82 (0,52; 1,15)	Punkt końcowy: średnia zmiana poziomu HbA1c			WIL vs PL	-0,69 (-0,92; -0,45)*	WMD [%]	WIL vs OAD	0,17 (-0,19; 0,5)	Punkt końcowy: hipoglikemia			WIL vs PL	2,2 (0,81; 5,41)	RR	WIL vs OAD	0,85 (0,60; 1,30)	Punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała			WIL vs PL	1,08 (0,61; 1,50)*	WMD [kg]
Porównywane leki	Wartość parametru EBM	parametr EBM																																		
Punkt końcowy: udział pacjentów z HbA1c<7%																																				
WIL vs PL	3,29 (2,5; 4,01)*	POR																																		
WIL vs OAD	0,82 (0,52; 1,15)																																			
Punkt końcowy: średnia zmiana poziomu HbA1c																																				
WIL vs PL	-0,69 (-0,92; -0,45)*	WMD [%]																																		
WIL vs OAD	0,17 (-0,19; 0,5)																																			
Punkt końcowy: hipoglikemia																																				
WIL vs PL	2,2 (0,81; 5,41)	RR																																		
WIL vs OAD	0,85 (0,60; 1,30)																																			
Punkt końcowy: średnia zmiana masy ciała																																				
WIL vs PL	1,08 (0,61; 1,50)*	WMD [kg]																																		
Monami 2011b <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Cel: ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na częstość występowania złamań kości. Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 1 kwietnia 2011	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4; Komparatory: placebo lub lek aktywny; Punkty końcowe: złamania kości; Metodyka: badania RCT z czasem trwania ≥ 24 tyg.; przeszukiwano bazy Medline oraz Embase lub w przypadku badań zakończonych lecz	Włączone badania: 28 RCT (po wykluczeniu badań nie zawierających danych dotyczących złamań kości lub badań, w których liczba takich zdarzeń wynosiła 0), w których łącznie wzięło udział 11 880 pts przyjmujących DPP-4 oraz 9 175 pts przyjmujących komparator. Średni czas trwania włączonych badań trwał 35 tyg. W 20 badaniach komparatorem było placebo (m.in. badanie Garber 2008), a w 7 lek aktywny. W jednym badaniu komparatorami były zarówno PL jak i AD.																																	

*Wynik istotny statystycznie, POR – pooled OR, WMD – weighted MD

Wnioski autorów przeglądu: Szansa wystąpienia spadku HbA1c <7% jest ponad 3 razy większa w grupie przyjmującej WIL niż w grupie przyjmującej PL, przy czym wynik ten jest istotny statystycznie. Również średnia zmiana poziomu HbA1c jest istotnie statystycznie większa w grupie WIL niż w grupie PL. Porównanie WIL i innych OAD nie wykazuje istotnych różnic pod względem częstości występowania HbA1c <7%, średniej zmiany poziomu HbA1c oraz częstości występowania hipoglikemii. Przedstawione powyżej wyniki wskazują także na statystycznie istotny spadek masy ciała w grupie przyjmującej WIL w porównaniu do PL.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																											
		nieopublikowanych stron: www.clinicaltrials.gov, www.fda.gov, www.ema.europa.eu; słowa kluczowe: vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin;	<p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1227 260 2132 727"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: złamania kości</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub inne AD)</td> <td>0,60 (0,37; 0,99)*</td> <td>0,045</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub AD inne niż SFM i TZD)</td> <td>0,56 (0,33; 0,93)*</td> <td>0,026</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>0,41 (0,21; 0,81)*</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających <52 tyg.</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub inne AD)</td> <td>0,54 (0,28; 1,03)</td> <td>0,063</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających ≥52 tyg.</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub inne AD)</td> <td>0,70 (0,32; 1,52)</td> <td>0,37</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik istotny statystycznie</p> <p>Wnioski: Autorzy omawianego badania podają, iż całkowita liczba złamań kości w grupie pacjentów przyjmujących DPP-4 wynosiła 26, a w grupie komparatora 37. Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na wpływ inhibitorów DPP-4 na zmniejszenie częstości występowania złamań kości w porównaniu do placebo oraz leków przeciwcukrzycowych poza SFM i TZD. Również porównanie do grupy komparatora ogólnie (jako PL lub inne AD) jest korzystne dla DPP-4.</p>	Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: złamania kości			DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,60 (0,37; 0,99)*	0,045	DPP-4 vs (PL lub AD inne niż SFM i TZD)	0,56 (0,33; 0,93)*	0,026	DPP-4 vs PL	0,41 (0,21; 0,81)*	0,01	Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających <52 tyg.			DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,54 (0,28; 1,03)	0,063	Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających ≥52 tyg.			DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,70 (0,32; 1,52)	0,37
Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p																												
Punkt końcowy: złamania kości																														
DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,60 (0,37; 0,99)*	0,045																												
DPP-4 vs (PL lub AD inne niż SFM i TZD)	0,56 (0,33; 0,93)*	0,026																												
DPP-4 vs PL	0,41 (0,21; 0,81)*	0,01																												
Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających <52 tyg.																														
DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,54 (0,28; 1,03)	0,063																												
Punkt końcowy: złamania kości w badaniach trwających ≥52 tyg.																														
DPP-4 vs (PL lub inne AD)	0,70 (0,32; 1,52)	0,37																												
<p>Monami 2011a <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena czynników prognostycznych odpowiedzi na DPP-4; Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2009 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4 (sitagliptyna - SIT, wildagliptyna – WIL, saksogliptyna – SAX, alogliptyna – ALO, linagliptyna -LIN); Komparatory: placebo oraz inne leki przeciwcukrzycowe (OAD i/lub insulina) inne niż DPP-4; Punkty końcowe: korelacja między poziomem HbA1c po 24 tyg. leczenia a maksymalną dawką DPP-4, BMI; Metodyka: badania RCT (typu cross-over lub z grupami równoległymi) trwające ≥21 tyg., z maksymalnym dopuszczalnym dawkowaniem DPP-4 (SIT i WIL ≥ 100 mg/d, SAX ≥ 0,5 mg/g,</p>	<p>Włączone badania: 44 badania RCT spełniające kryteria włączenia. W 20 spośród rozpatrywanych badań interwencją była wildagliptyna, w 10 spośród nich komparatorem było PL (m.in. Garber 2008), w 4 metformina, w 1 glimepiryd (Ferrannini 2009), w pozostałych - pioglitazon, rozyglitazon lub inhibitory α-glukozydazy.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1227 1114 2132 1423"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>MD (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: poziom HbA1c w 21-30 tyg. [%]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,7 (-0,9; -0,6)*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>(DPP-4+AD) vs PL</td> <td>-0,7 (-0,8; -0,6)*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: poziom HbA1c w 24 tyg. [%]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,6 (-0,7; -0,5)*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL</td> <td>-0,7 (-1,0; -0,5)*</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: BMI [kg/m2]</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	MD (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: poziom HbA1c w 21-30 tyg. [%]			DPP-4 vs PL	-0,7 (-0,9; -0,6)*	bd	(DPP-4+AD) vs PL	-0,7 (-0,8; -0,6)*	bd	Punkt końcowy: poziom HbA1c w 24 tyg. [%]			DPP-4 vs PL	-0,6 (-0,7; -0,5)*	bd	WIL vs PL	-0,7 (-1,0; -0,5)*	bd	Punkt końcowy: BMI [kg/m2]					
Porównywane leki	MD (95% CI)	Wartość p																												
Punkt końcowy: poziom HbA1c w 21-30 tyg. [%]																														
DPP-4 vs PL	-0,7 (-0,9; -0,6)*	bd																												
(DPP-4+AD) vs PL	-0,7 (-0,8; -0,6)*	bd																												
Punkt końcowy: poziom HbA1c w 24 tyg. [%]																														
DPP-4 vs PL	-0,6 (-0,7; -0,5)*	bd																												
WIL vs PL	-0,7 (-1,0; -0,5)*	bd																												
Punkt końcowy: BMI [kg/m2]																														

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski		
		ALO \geq 25 mg/d, LIN \geq 5 mg/d); badania odnalezione na stronach Medline, Embase, www.fda.gov, www.merc.com, www.ema.europa.eu, www.clinicaltrials.gov, www.novarticlinicaltrials.com, www.clinicalstudyresults.com; słowa kluczowe: vildagliptin, sitagliptin, alogliptin, linagliptin, saxagliptin; Kryteria wyłączenia: czas trwania badania < 21 tyg., cukrzyca typu 1;	DPP-4 vs PL	0,10 (0,05; 0,15)*	< 0,001
			DPP-4 vs TZD	-0,10 (-0,21; -0,01)*	0,049
			DPP-4 vs MET	0,05 (-0,02; 0,13)	0,18
			Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p
			Punkt końcowy: hipoglikemia		
			DPP-4 vs PL	1,44 (1,09; 1,98)*	0,024
			DPP-4+(INS lub SFN) vs PL	2,17 (1,05; 4,49)*	0,04
			(DPP-4+/-TZD) vs PL	1,05 (0,74; 1,51)	0,77
			DPP-4 vs SFM	0,10 (0,07; 0,13)*	<0,01
			DPP-4 vs MET	0,71 (0,24; 2,09)	0,53
			DPP-4 vs TZD	1,32 (0,30; 5,83)	0,71
			Punkt końcowy: poważne AE#		
			DPP-4 vs SFM	0,78 (0,63; 0,98)*	0,03
			DPP-4 vs MET	1,01 (0,64; 1,60)	>0,20
			DPP-4 vs α -GL	0,58 (0,04; 8,83)	>0,20
			DPP-4 vs TZD	0,68 (0,38; 1,22)	>0,20
			Punkt końcowy: MACE#		
			DPP-4 vs PL	1,04 (0,70; 1,55)	0,84
			DPP-4 vs OAD i/lub INS	0,66 (0,41; 1,06)	0,09
			DPP-4 vs SFM	0,50 (0,25; 0,99)*	0,09
			DPP-4 vs MET	0,95 (0,46; 1,96)	0,88
			Punkt końcowy: zgony#		
			DPP-4 vs PL	0,89 (0,36; 1,99)	0,64
			*Wynik istotny statystycznie, # uwzględniono tylko badania z niezerową liczbą zdarzeń; Wnioski: Autorzy publikacji podają, iż w porównaniu do PL inhibitory DPP-4 nie powodują zwiększenia ryzyka występowania MACE oraz są skuteczne u starszych pacjentów. Przedstawione w powyższej tabeli wyniki wskazują na statystycznie istotne różnice na korzyść interwencji pod względem poziomu HbA1c w okresie 21-30 tyg. oraz w 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia między grupami DPP-4 (w monoterapii i skojarzeniu) a PL oraz WIL a PL. Pod względem częstości występowania poważnych działań niepożądanych oraz MACE, występuje statystycznie istotna różnica między DPP-4 a SFM na korzyść ocenianej interwencji.		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
<p>Neumiller 2011 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena właściwości farmakokinetycznych oraz profilu klinicznego agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów DPP-4; Synteza wyników: przegląd systematyczny; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2000 - 2010.</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: agoniści receptora GLP-1 (eksenadyt, liraglutyd, taspoglutyn, albiglutyd), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksogliptyna, alogliptyna); Komparatory: placebo oraz leki przeciwcukrzycowe (OAD i/lub insulina); Punkty końcowe: farmakokinetyka, efektywność kliniczna, zdarzenia niepożądane; Metodyka: wyszukiwanie literatury przeprowadzono w bazie medycznej: PubMed przy użyciu słów kluczowych: exenatide, liraglutide, exenatide onec weekly, taspoglutine, albiglutide, sitagliptin, saxogliptine vildagliptin, alogliptin. W przypadku badań dotyczących skuteczności klinicznej włączono jedynie RCT, w których wzięło udział > 150 pts.;</p>	<p>Włączone badania: W przeglądzie uwzględniono 12 badań dotyczących GLP-1 RA oraz 20 dotyczących inhibitorów DPP-4. W 6 spośród tych badań ocenianą interwencją była wildagliptyna (w monoterapii bądź w skojarzeniu z MET, SFM lub TZD) w dawkach 50 lub 100 mg/d w porównaniu do PL, SFM lub TZD. Wśród analizowanych badań znajdują się włączone do analizy głównej niniejszego raportu badania Garber 2008 oraz Ferrerini 2009. Wyniki: Autorzy raportu nie przytaczają w tym miejscu wyników, gdyż w rozpatrywanym przeglądzie wyniki badań zostały przedstawione z podziałem na poszczególne badania, a włączone badania dotyczące omawianej w niniejszym raporcie interwencji (Garber 2008 i Ferrerini 2009) zostały uwzględnione w analizie głównej. Wnioski: Autorzy przeglądu szacują na podstawie 6 badań, iż spadek poziomu HbA1c u pacjentów przyjmujących wildagliptynę w dawce od 50 do 100 mg/d wyniósł od 0,4 do 0,1%. Warto zwrócić uwagę, iż modyfikacja dawki i ostrożność w przepisaniu terapii inkretynowych jest zalecana pacjentom z chorobami nerek.</p>												
<p>Aroda 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Amylin Pharmaceuticals, Inc oraz Eli Lilly and Company</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej agonistów receptora GLP-1 w porównaniu do inhibitorów DPP-4; Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: agoniści receptora GLP-1 (eksenadyt raz tygodniowo lub 2 razy dziennie, liraglutyd), Komparatory: inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksogliptyna, alogliptyna); Punkty końcowe: poziom HbA1c, FPG oraz zmiana masy ciała; Metodyka: opublikowane badania RCT odnalezione na stronach Medline, Embase, Biosis oraz Biosis trial; słowa kluczowe: GLP-1, DPP-4 oraz nazwy poszczególnych leków z tych grup zatwierdzone przez FDA lub będących w zaawansowanej fazie badań; badania trwające 12-54 tyg. włączające > 10 pts, w których zmiana poziomu HbA1c</p>	<p>Włączone badania: 80 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, 73 spośród nich przedstawiało wyniki z trzeciej fazy badań klinicznych. W 6 spośród włączonych badań ocenianą interwencją była wildagliptyna w skojarzeniu z PIO, MET, PL (Garber 2008) lub GLIC (Filozof 2010). Wyniki: Tabela poniżej przedstawia zestawienie wyników dla WIL w dawce dowolnej lub maksymalnej dozwolonej podawanej w skojarzeniu z wymienionymi wcześniej OAD.</p> <table border="1" data-bbox="1220 1077 2152 1437"> <thead> <tr> <th data-bbox="1220 1077 1563 1157" rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1563 1077 1861 1157">WIL w dawce max. MD (95 % CI)</th> <th data-bbox="1861 1077 2152 1157">WIL w dowolnej dawce MD (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1220 1157 1563 1252">Średnia różnica zmian HbA1c względem wartości wyjściowych [%]</td> <td data-bbox="1563 1157 1861 1252">-1,06 (-1,48; -0,64)*</td> <td data-bbox="1861 1157 2152 1252">-0,98 (-1,37; -0,59)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 1252 1563 1348">Średnia różnica zmian FPG względem wartości wyjściowych [mmol/L]</td> <td data-bbox="1563 1252 1861 1348">-1,57 (-2,23; -0,90)*</td> <td data-bbox="1861 1252 2152 1348">-1,32 (-2,01; -0,62)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 1348 1563 1437">Średnia różnica zmian masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]</td> <td data-bbox="1563 1348 1861 1437">-0,16 (-0,92; 0,60)</td> <td data-bbox="1861 1348 2152 1437">-0,21 (-0,84; 0,42)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	WIL w dawce max. MD (95 % CI)	WIL w dowolnej dawce MD (95 % CI)	Średnia różnica zmian HbA1c względem wartości wyjściowych [%]	-1,06 (-1,48; -0,64)*	-0,98 (-1,37; -0,59)*	Średnia różnica zmian FPG względem wartości wyjściowych [mmol/L]	-1,57 (-2,23; -0,90)*	-1,32 (-2,01; -0,62)*	Średnia różnica zmian masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]	-0,16 (-0,92; 0,60)	-0,21 (-0,84; 0,42)
Punkt końcowy	WIL w dawce max. MD (95 % CI)	WIL w dowolnej dawce MD (95 % CI)													
	Średnia różnica zmian HbA1c względem wartości wyjściowych [%]	-1,06 (-1,48; -0,64)*	-0,98 (-1,37; -0,59)*												
Średnia różnica zmian FPG względem wartości wyjściowych [mmol/L]	-1,57 (-2,23; -0,90)*	-1,32 (-2,01; -0,62)*													
Średnia różnica zmian masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]	-0,16 (-0,92; 0,60)	-0,21 (-0,84; 0,42)													

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																												
		była podana jako pierwszorzędowy punkt końcowy;	<p>*Wynik istotny statystycznie</p> <p>Wnioski: Wyniki metaanalizy przedstawione w omawianej pracy podają, iż w każdej z badanych terapii inkretynowych następuje istotny spadek poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Uzyskane różnice średnich przyjmują podobne wartości w grupach pacjentów przyjmujących WIL w dawce dowolnej jak i w dawce maksymalnej. Dla obydwu dawek WIL średnia różnica zmian HbA1c oraz FPG w odniesieniu do wartości wyjściowych są istotne statystycznie, natomiast średnia zmiana masy ciała nie wykazuje istotności statystycznej.</p>																																																												
<p>Cai 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2010</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2;</p> <p>Interwencja: wildagliptyna;</p> <p>Komparatory: placebo lub inny doustny lek hipoglikemiczny i /lub insulina;</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA1c, FPG, zmiana masy ciała, hipoglikemia oraz działania niepożądane;</p> <p>Metodyka: badania RCT odnalezione na stronach Medline, Embase oraz Cochrane Library; słowa kluczowe: vildagliptin, LAF237, diabetes, clinical trial, human; badania podstawowe porównujące WIL z PL lub innym lekiem hipoglikemicznym i/lub insuliną trwające >12 tyg. włączające pacjentów w wieku ≥ 18 lat;</p> <p>Kryteria wykluczenia: badania trwające < 12 tyg., badania z włączeniem pacjentów bez cukrzycy lub z cukrzycą typu 1;</p>	<p>Włączone badania: 30 RCT spełniających kryteria włączenia. Wśród zmetaanalizowanych badań znajdują się badania opisane w analizie głównej niniejszego raportu: Garber 2008 (WIL/GLI vs PL/GLI), Ferrannini 2009 i Matthews 2010 (WIL/MET vs GLI/MET) oraz Filozof 2010 (WIL/MET vs GLK/MET).</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1227 635 2152 1428"> <thead> <tr> <th data-bbox="1227 635 1697 675">Porównywane leki</th> <th colspan="2" data-bbox="1697 635 2152 675">MD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 675 2152 715" style="text-align: center;">Punkt końcowy: poziom [%]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 715 1697 754">WIL 50 mg vs PL</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 715 2152 754" style="text-align: center;">-0,58 (-0,72; -0,44)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 754 1697 794">WIL 100 mg vs SFM</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 754 2152 794" style="text-align: center;">0,05 (-0,01; 0,11)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 794 1697 834">WIL vs (PL lub AD i/lub INS)</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 794 2152 834" style="text-align: center;">-0,32 (-0,44; -0,19)*</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 834 2152 874" style="text-align: center;">Punkt końcowy: zmiana masy ciała [kg]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 874 1697 914">WIL 50 mg vs PL</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 874 2152 914" style="text-align: center;">0,19 (-0,11; 0,49)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 914 1697 954">WIL 100 mg vs SFM</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 914 2152 954" style="text-align: center;">-1,40 (-1,78; -1,02)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 954 1697 994">WIL vs (PL lub AD i/lub INS)</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 954 2152 994" style="text-align: center;">0,17 (-0,27; 0,60)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 994 2152 1034" style="text-align: center;">Punkt końcowy: FPG</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 1034 1697 1074">WIL 50 mg vs PL</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 1034 2152 1074" style="text-align: center;">-0,57 (-0,76; -0,38)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 1074 1697 1114">WIL 100 mg vs SFM</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 1074 2152 1114" style="text-align: center;">0,17 (0,04; 0,30)*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 1114 1697 1153">WIL vs (PL lub AD i/lub INS)</td> <td colspan="2" data-bbox="1697 1114 2152 1153" style="text-align: center;">-0,19 (-0,43; 0,05)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="1227 1153 1585 1193">Porównywane leki</th> <th data-bbox="1585 1153 1883 1193">RR (95% CI)</th> <th data-bbox="1883 1153 2152 1193">p</th> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 1193 2152 1233" style="text-align: center;">Punkt końcowy: hipoglikemia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 1233 1585 1273">WIL 50 mg vs PL</td> <td data-bbox="1585 1233 1883 1273" style="text-align: center;">0,89 (0,40; 1,98)</td> <td data-bbox="1883 1233 2152 1273" style="text-align: center;">0,77</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 1273 1585 1313">WIL 100 mg vs SFM</td> <td data-bbox="1585 1273 1883 1313" style="text-align: center;">0,25 (0,10; 0,64)*</td> <td data-bbox="1883 1273 2152 1313" style="text-align: center;">0,004</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 1313 1585 1353">WIL vs (PL lub AD i/lub INS)</td> <td data-bbox="1585 1313 1883 1353" style="text-align: center;">0,85 (0,49; 1,47)</td> <td data-bbox="1883 1313 2152 1353" style="text-align: center;">0,56</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 1353 2152 1393" style="text-align: center;">Punkt końcowy: AE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 1393 1585 1433">WIL 50 mg vs PL</td> <td data-bbox="1585 1393 1883 1433" style="text-align: center;">0,99 (0,94; 1,05)</td> <td data-bbox="1883 1393 2152 1433" style="text-align: center;">0,76</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	MD (95% CI)		Punkt końcowy: poziom [%]			WIL 50 mg vs PL	-0,58 (-0,72; -0,44)*		WIL 100 mg vs SFM	0,05 (-0,01; 0,11)		WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	-0,32 (-0,44; -0,19)*		Punkt końcowy: zmiana masy ciała [kg]			WIL 50 mg vs PL	0,19 (-0,11; 0,49)		WIL 100 mg vs SFM	-1,40 (-1,78; -1,02)*		WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,17 (-0,27; 0,60)		Punkt końcowy: FPG			WIL 50 mg vs PL	-0,57 (-0,76; -0,38)*		WIL 100 mg vs SFM	0,17 (0,04; 0,30)*		WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	-0,19 (-0,43; 0,05)		Porównywane leki	RR (95% CI)	p	Punkt końcowy: hipoglikemia			WIL 50 mg vs PL	0,89 (0,40; 1,98)	0,77	WIL 100 mg vs SFM	0,25 (0,10; 0,64)*	0,004	WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,85 (0,49; 1,47)	0,56	Punkt końcowy: AE			WIL 50 mg vs PL	0,99 (0,94; 1,05)	0,76
Porównywane leki	MD (95% CI)																																																														
Punkt końcowy: poziom [%]																																																															
WIL 50 mg vs PL	-0,58 (-0,72; -0,44)*																																																														
WIL 100 mg vs SFM	0,05 (-0,01; 0,11)																																																														
WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	-0,32 (-0,44; -0,19)*																																																														
Punkt końcowy: zmiana masy ciała [kg]																																																															
WIL 50 mg vs PL	0,19 (-0,11; 0,49)																																																														
WIL 100 mg vs SFM	-1,40 (-1,78; -1,02)*																																																														
WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,17 (-0,27; 0,60)																																																														
Punkt końcowy: FPG																																																															
WIL 50 mg vs PL	-0,57 (-0,76; -0,38)*																																																														
WIL 100 mg vs SFM	0,17 (0,04; 0,30)*																																																														
WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	-0,19 (-0,43; 0,05)																																																														
Porównywane leki	RR (95% CI)	p																																																													
Punkt końcowy: hipoglikemia																																																															
WIL 50 mg vs PL	0,89 (0,40; 1,98)	0,77																																																													
WIL 100 mg vs SFM	0,25 (0,10; 0,64)*	0,004																																																													
WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,85 (0,49; 1,47)	0,56																																																													
Punkt końcowy: AE																																																															
WIL 50 mg vs PL	0,99 (0,94; 1,05)	0,76																																																													

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																
			WIL 100 mg vs SFM	0,95 (0,91; 0,99)*	0,02														
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,97 (0,94; 0,99)*	0,01														
			Punkt końcowy: poważne AE																
			WIL 50 mg vs PL	0,98 (0,69; 1,39)	0,92														
			WIL 100 mg vs SFM	0,85 (0,73; 0,99)*	0,03														
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,86 (0,74; 1,00)	0,05														
			Punkt końcowy: rezygnacje z powodu AE związanych z leczeniem																
			WIL 50 mg vs PL	1,34 (0,86; 2,06)	0,19														
			WIL 100 mg vs SFM	0,84 (0,63; 1,12)	0,23														
			WIL vs (PL lub AD i/lub INS)	0,85 (0,73; 0,98)*	0,03														
			<p>*Wynik istotny statystycznie</p> <p>Wnioski: Terapia przy zastosowaniu wildagliptyny zapewnia efektywną kontrolę glikemiczną przy zachowaniu niskiego ryzyka hipoglikemii i innych działań niepożądanych. Może to mieć istotny wpływ na utrzymywanie przez leczonych pacjentów wysokiego stopnia dyscypliny terapeutycznej. W porównaniu do komparatorów wildagliptyna nie powoduje zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Warto podkreślić, iż również nie odnotowano zwiększonego ryzyka występowania infekcji w przypadku terapii WIL w porównaniu do rozpatrywanych komparatorów.</p>																
<p>Karagiannis 2012 Źródło finansowania: badanie nie było finansowane z żadnego grantu fundowanego przez agencję publiczną, komercyjną czy z sektorów typu not-for-profit</p>	<p>Cel: porównanie pod względem zmian w poziomie HbA1c DPP-4 z metforminą w monoterapii lub z SFM, PIO, GLP-1RA, insuliną bazalną w połączeniu z MET; Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1980 do 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: DPP-4; Komparatory: MET, SFM, PIO, GLP-1RA, INS+MET; Punkty końcowe: zmiany poziomu HbA1c, liczba pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c<7%, zmiany masy ciała, rezygnacje z powodu AE, AE, zgony, hipoglikemia, zapalenie nosogardzieli, infekcje układu moczowego, infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, wymioty, biegunka; Metodyka: badania RCT odnalezione w bazach Medline, Embase, Cochrane Library, zgłoszenia konferencyjne, rejestry badań, strony przedsiębiorstw farmaceutycznych, badań kompletnych</p>	<p>Włączone badania: 19 RCT, z czego 8 porównywało DPP-4 z MET w monoterapii, a 11 terapię skojarzoną DPP-4/MET z innymi lekami hipoglikemicznymi. Do tej ostatniej grupy badań włączono badania Ferrannini 2009 i Matthews 2010 (WIL/MET vs GLI/MET) oraz Filozof 2010 (WIL/MET vs GLK/MET).</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1220 1061 2161 1348"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">DPP-4 vs SFM</th> </tr> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Średnia różnica zmian HbA1c [%]</td> <td>ważona różnica średnich WMD (95% CI)</td> <td>0,07 (0,03; 0,11)*</td> </tr> <tr> <td>Liczba pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c<7%</td> <td>stosunek ryzyka RR (95% CI)</td> <td>1,06 (0,98; 1,14)</td> </tr> <tr> <td>Średnia różnica zmian masy ciała [kg]</td> <td>ważona różnica średnich WMD (95% CI)</td> <td>-1,92 (-2,34; -1,49)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik istotny statystycznie;</p> <p>Wnioski: Przedstawione wyniki metaanalizy wskazują, iż inhibitory DPP-4 nie są</p>			Punkt końcowy	DPP-4 vs SFM		Parametr	Wartość	Średnia różnica zmian HbA1c [%]	ważona różnica średnich WMD (95% CI)	0,07 (0,03; 0,11)*	Liczba pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c<7%	stosunek ryzyka RR (95% CI)	1,06 (0,98; 1,14)	Średnia różnica zmian masy ciała [kg]	ważona różnica średnich WMD (95% CI)	-1,92 (-2,34; -1,49)*
Punkt końcowy	DPP-4 vs SFM																		
	Parametr	Wartość																	
Średnia różnica zmian HbA1c [%]	ważona różnica średnich WMD (95% CI)	0,07 (0,03; 0,11)*																	
Liczba pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c<7%	stosunek ryzyka RR (95% CI)	1,06 (0,98; 1,14)																	
Średnia różnica zmian masy ciała [kg]	ważona różnica średnich WMD (95% CI)	-1,92 (-2,34; -1,49)*																	

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski						
		<p>lecz nieopublikowanych szukano na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicalstudyresults.org; słowa kluczowe: DPP-4, dpp-4, dipeptidyl peptidase 4, dipeptidyl peptidase iv oraz synonimy MeSH dla nazw substancji; badania RCT trwające ≥ 12 tyg., z udziałem dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 porównujące (pod względem zmian w poziomie HbA1c) DPP-4 z metforminą w monoterapii lub z SFM, PIO, GLP-1RA, insuliną bazalną w połączeniu z MET;</p>	<p>bardziej korzystne w porównaniu do SFM pod względem liczby redukcji poziomu HbA1c, jednakże powodują statystycznie istotnie większą utratę masy ciała niż leki z grupy SFM. Omawiana praca nie przedstawia wyników metaanalizy dla działań niepożądanych, jednakże podaje, iż 6 spośród 6615 pts otrzymujących DPP-4 doświadczyło hipoglikemii, podczas gdy w grupie 3873 pts przyjmujących SFM takich przypadków było aż 51. Liczba zgonów w grupie DPP-4 wyniosła 23/6789 pts, a w grupie aktywnych komparatorów łącznie 28/6505 pts. Zebrane wyniki badań nie dowodzą występowania różnic w częstości AE związanych z układem pokarmowym między DPP-4 a SFM. Przedstawiona metaanaliza również nie dowodzi, by istniało zwiększone ryzyko występowania zapalenia nosogardzieli, infekcji górnych dróg oddechowych czy infekcji dróg moczowych w grupie pacjentów przyjmujących DPP-4 w porównaniu do leków z grupy komparatora.</p>						
<p>Liu 2012 <u>Źródło finansowania:</u> żadne z przedsięwzięcia farmaceutycznych nie było zaangażowane w projektowanie badania, zbieranie, analizę i interpretację danych, pisanie raportu czy też podejmowanie decyzji publikacyjnych</p>	<p>Cel: ocena zmiany poziomu HbA1c, ryzyka hipoglikemii oraz zmiany masy ciała u pacjentów leczonych metforminą w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi; Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Porównywane leki: DPP-4, SFM, TZD, GLP-1RA, AG, glinidy, insulina bazalna lub dwufazowa; Punkty końcowe: zmiany poziomu HbA1c, ryzyko hipoglikemii; Metodyka: badania RCT odnalezione w bazach PubMed oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials; badania RCT porównujące lek przeciwcukrzycowy z placebo lub lek przeciwcukrzycowy innej klasy dodany do terapii metforminą; czas trwania badania od 12 do 52 tyg.; badania oceniające punkt końcowy: HbA1c, włączające jedynie pacjentów, u których nie uzyskano kontroli glikemicznej za pomocą monoterapii metforminą (HbA1c\geq7%); Kryteria wykluczenia: porównywanie leków przeciwcukrzycowych z tej samej grupy; zaprzestanie lub zmiana dawki metforminy po randomizacji, stosowanie rozyglitazonu;</p>	<p>Włączone badania: 39 RCT spełniających kryteria włączenia, z czego 4 porównywało DPP-4 z SFM (w tym badania Ferrannini 2009 oraz Filozof 2010). Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1220 699 2163 821"> <thead> <tr> <th data-bbox="1220 699 1688 742">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1688 699 2163 742">MD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1220 742 2163 785" style="text-align: center;">Punkt końcowy: redukcja HbA1c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 785 1688 821" style="text-align: center;">SFM vs DPP-4</td> <td data-bbox="1688 785 2163 821" style="text-align: center;">-0,12 (-0,23; -0,03)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik istotny statystycznie</p> <p>Wnioski: Omawiana metaanaliza nie wykazuje przewagi inhibitorów DPP-4 nad pochodnymi sulfonilomocznika pod względem redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej. Z kolei ryzyko wystąpienia hipoglikemii było niższe w grupie pacjentów przyjmujących DPP-4 niż wśród pacjentów przyjmujących SFM. Na korzyść DPP-4 w porównaniu do SFM przemawia również zwiększona redukcja masy ciała (w publikacji podano jedynie rezultaty opisowe).</p>	Punkt końcowy	MD (95% CI)	Punkt końcowy: redukcja HbA1c		SFM vs DPP-4	-0,12 (-0,23; -0,03)*
Punkt końcowy	MD (95% CI)								
Punkt końcowy: redukcja HbA1c									
SFM vs DPP-4	-0,12 (-0,23; -0,03)*								
<p>Park 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów DPP-4 (sitagliptyny, saksagliptyny,</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna i</p>	<p>Włączone badania: 62 RCT, 53 opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie, 9 nieopublikowanych lecz zakończonych. Badania włączają również populację azjatycką. Wśród badań włączonych do omawianego przeglądu znajdują się Garber 2008 oraz Ferrannini 2009.</p>						

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																
	wildagliptyny i linagliptyny); Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2011	linagliptyna); Komparator: PL lub doustny lek przeciwcukrzycowy; Punkty końcowe: zmiany poziomu HbA1c, ryzyko hipoglikemii, AE, poważne AE; Metodyka: badania opublikowane RCT odnalezione w bazie MEDLINE; oraz badanie kompletne lecz nieopublikowane odnalezione na odpowiednich stronach www; słowa kluczowe: sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin; badania RCT porównujące DPP-4 z PL lub innym lekiem antyhiperglikemicznym, trwające ≥12 tyg., zawierające przynajmniej jeden rodzaj danych wyjściowych i końcowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa; Kryteria wykluczenia: czas trwania badania < 12 tyg.;	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>MD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: średnia różnica zmian HbA1c [%]</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL w terapii skojarzonej</td> <td>-0,12 (-0,23; -0,03)*</td> </tr> <tr> <td>WIL vs OAD</td> <td>-0,03 (-0,21; 0,14)</td> </tr> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: hipoglikemia</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>1,32 (1,04; 1,67)*</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL w monoterapii</td> <td>1,04 (0,68; 1,58)</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs SFM</td> <td>0,10 (0,07; 0,13)*</td> </tr> <tr> <td>WIL vs PL w terapii skojarzonej</td> <td>0,85 (0,55; 1,31)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: AE</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>1,00 (0,90; 1,10)</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs OAD</td> <td>0,86 (0,74; 0,99)*</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Punkt końcowy: poważne AE</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>1,04 (0,88; 1,24)</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs OAD</td> <td>0,78 (0,65; 0,93)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wynik istotny statystycznie</p> <p>Wnioski: Przedstawione powyżej wyniki wskazują na statystycznie istotnie niższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii w pacjentów przyjmujących DPP-4 w porównaniu do SFM. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem jak i poważnych AE jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie przyjmującej DPP-4 niż w grupie przyjmującej inne doustne leki przeciwcukrzycowe.</p>	Porównywane leki	MD (95% CI)	Punkt końcowy: średnia różnica zmian HbA1c [%]		WIL vs PL w terapii skojarzonej	-0,12 (-0,23; -0,03)*	WIL vs OAD	-0,03 (-0,21; 0,14)	Porównywane leki	OR (95% CI)	Punkt końcowy: hipoglikemia		DPP-4 vs PL	1,32 (1,04; 1,67)*	DPP-4 vs PL w monoterapii	1,04 (0,68; 1,58)	DPP-4 vs SFM	0,10 (0,07; 0,13)*	WIL vs PL w terapii skojarzonej	0,85 (0,55; 1,31)	Punkt końcowy: AE		DPP-4 vs PL	1,00 (0,90; 1,10)	DPP-4 vs OAD	0,86 (0,74; 0,99)*	Punkt końcowy: poważne AE		DPP-4 vs PL	1,04 (0,88; 1,24)	DPP-4 vs OAD	0,78 (0,65; 0,93)*
Porównywane leki	MD (95% CI)																																		
Punkt końcowy: średnia różnica zmian HbA1c [%]																																			
WIL vs PL w terapii skojarzonej	-0,12 (-0,23; -0,03)*																																		
WIL vs OAD	-0,03 (-0,21; 0,14)																																		
Porównywane leki	OR (95% CI)																																		
Punkt końcowy: hipoglikemia																																			
DPP-4 vs PL	1,32 (1,04; 1,67)*																																		
DPP-4 vs PL w monoterapii	1,04 (0,68; 1,58)																																		
DPP-4 vs SFM	0,10 (0,07; 0,13)*																																		
WIL vs PL w terapii skojarzonej	0,85 (0,55; 1,31)																																		
Punkt końcowy: AE																																			
DPP-4 vs PL	1,00 (0,90; 1,10)																																		
DPP-4 vs OAD	0,86 (0,74; 0,99)*																																		
Punkt końcowy: poważne AE																																			
DPP-4 vs PL	1,04 (0,88; 1,24)																																		
DPP-4 vs OAD	0,78 (0,65; 0,93)*																																		

Tabela 16. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające bezpieczeństwo wildagliptyny na tle grupy inhibitorów DPP-4 w leczeniu cukrzycy typu 2

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski						
Goossen 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu 2 Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 17 października 2011 roku.	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, wildagliptyna); Komparatory: placebo lub aktywny komparator (OAD) w postaci metforminy, sulfonilomoczników, tiazolidynodionów lub innych;	Włączone badania: 79 RCT (78 w jęz. angielskim, 1 w jęz. niemieckim). Czas trwania badań wynosił od 18 do 104 tyg. Jedynie badanie Garber 2008 uwzględnione w niniejszym przeglądzie spełnia predefiniowane kryteria PICO przeglądu IA. Wyniki: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>Wartość I2[#]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: działania niepożądane</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	RR (95% CI)	Wartość I2 [#]	Punkt końcowy: działania niepożądane		
Porównywane leki	RR (95% CI)	Wartość I2 [#]							
Punkt końcowy: działania niepożądane									

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski		
		<p>Punkty końcowe: częstość występowania hipoglikemii oraz działań niepożądanych;</p> <p>Metodyka: badania RCT, podwójnie zaślepienie z placebo lub aktywną kontrolą, z czasem trwania leczenia \geq 18 tyg.; badania odnalezione w bazach MEDLINE, CENTRAL, bazach danych wydawców i producentów;</p> <p>Kryteria wykluczenia: badania, w których opisie nie wymieniono podwójnego zaślepienia, tymczasowe analizy, o ile były dostępne aktualne wyniki badania;</p>	<p>DPP-4 vs PL 1,02 (0,99; 1,04)</p> <p>WIL vs PL 1,00 (0,96; 1,04)</p> <p>DPP-4 vs OAD 0,94 (0,92; 0,96)*</p> <p>DPP-4 vs MET 0,92 (0,86; 0,99)*</p> <p>DPP-4 vs SFM 0,94 (0,92; 0,97)*</p> <p>DPP-4 vs TZD 1,01 (0,94; 1,07)</p> <p>DPP-4 vs inne 0,85 (0,79; 0,92)*</p>	<p>18%</p> <p>0%</p> <p>47%</p> <p>0%</p> <p>7%</p> <p>0%</p> <p>89%</p>	
			Punkt końcowy: poważne działania niepożądane		
			<p>DPP-4 vs PL 0,96 (0,85; 1,09)</p> <p>WIL vs PL 0,89 (0,71; 1,11)</p> <p>DPP-4 vs OAD 0,95 (0,86; 1,06)</p> <p>DPP-4 vs MET 1,07 (0,70; 1,62)</p> <p>DPP-4 vs SFM 0,95 (0,85; 1,06)</p> <p>DPP-4 vs TZD 0,92 (0,65; 1,31)</p> <p>DPP-4 vs inne 0,94 (0,50; 1,77)</p>	<p>0%</p> <p>0%</p> <p>17%</p> <p>0%</p> <p>21%</p> <p>72%</p> <p>0%</p>	
			Punkt końcowy: rezygnacja z badania ze względu na AE		
			DPP-4 vs PL 1,04 (0,89; 1,22)	1%	
			WIL vs PL 1,01 (0,77; 1,33)	21%	
			Punkt końcowy: infekcje i zarażenia		
			DPP-4 vs PL 0,98 (0,93; 1,15)	brak danych	
			DPP-4 vs OAD 1,02 (0,97; 1,07)	brak danych	
			*Wyniki istotne statystycznie, # Stopień homogeniczności badań		
			<p>Wnioski: Względne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie inhibitorów DPP-4 w porównaniu z lekami OAD ogółem, metforminą, sulfonilomocznikami oraz innymi OAD. W porównaniu do placebo, w grupie pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4 nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania wymienionych w powyższej tabeli działań niepożądanych. Również w porównaniu wildagliptyny jako jednego z inhibitorów DPP-4 do placebo nie zarejestrowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania analizowanych działań niepożądanych.</p>		
Ligueros-Saylan 2010	Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w porównaniu do komparatorów	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: wildagliptyna w dawce 50 mg lub 100 mg dziennie w monoterapii;	Włączone badania: 38 badań klinicznych (łącznie z badaniami typu open-label) z czasem trwania 12 – 104 tyg. W badaniach wzięło udział 2049 pts otrzymujących 50 mg WIL raz dziennie, 6116 pts otrzymujących po 50 mg WIL dwa razy dziennie oraz 6210		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																													
<p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>(placebo i grupa aktywnych komparatorów) w odniesieniu do narządów oraz układów tkanek u pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2009</p>	<p>Komparatory: wildagliptyna w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) (MET, TZD, SFM) lub insuliną;</p> <p>Punkty końcowe: działania niepożądane związane z wątrobą, trzustką, skórą oraz infekcjami;</p> <p>Metodyka: badania kliniczne fazy II lub III; badania trwające od ≥ 12 do > 104 tyg.;</p>	<p>pts otrzymujących komparator. Wśród badań uwzględnionych w niniejszym przeglądzie: 18 dotyczy wiladagliptyny w monoterapii, 11 wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z MET (w tym przedstawione w analizie głównej badanie Ferrannini 2009), 4 – gdzie interwencją jest WIL/TZD, 2 – z interwencją w postaci WIL/SFM (w tym opisane w analizie głównej badanie Garber 2008) oraz 2 badania przedstawiające wyniki dla terapii skojarzonej w połączeniu z insuliną.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1220 435 2163 1054"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">OR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>WIL 50 mg 1xd vs WIL/(OAD lub INS)</th> <th>WIL 50 mg 2xd vs WIL/(OAD lub INS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN</td> <td>1,60 (0,46; 5,49)</td> <td>1,24 (0,80; 1,93)</td> </tr> <tr> <td>(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN i bilirubina $> ULN$</td> <td>0,21 ($<0,01$; 6,54)</td> <td>1,19 (0,29; 4,90)</td> </tr> <tr> <td>Wybrane AE dotyczące wątroby#</td> <td>1,29 (0,61; 2,70)</td> <td>0,87 (0,64; 1,19)</td> </tr> <tr> <td>Wybrane poważne AE dotyczące wątroby#</td> <td>1,08 (0,15; 7,76)</td> <td>1,13 (0,35; 3,67)</td> </tr> <tr> <td>Wybrane AE dotyczące trzustki#</td> <td>0,76 (0,15; 3,89)</td> <td>0,70 (0,26; 1,88)</td> </tr> <tr> <td>AE związane z infekcjami/zakażeniami#</td> <td>0,88 (0,75; 1,04)</td> <td>1,04 (0,96; 1,13)</td> </tr> <tr> <td>wybrane AE dotyczące skóry#</td> <td>1,93 (0,93; 3,99)</td> <td>1,10 (0,80; 1,51)</td> </tr> <tr> <td>wybrane poważne AE dot. skóry#</td> <td>0,23 ($<0,01$; 7,11)</td> <td>0,84 (0,29; 2,49)</td> </tr> </tbody> </table> <p>#określone na podstawie badań RCT z wyłączeniem badań typu open-label,</p> <p>Wnioski: analiza powyższych działań niepożądanych nie wskazuje na statystycznie istotne różnice w częstości ich występowania między grupami pacjentów przyjmujących wildagliptynę (zarówno w dawce 50 mg jak i 100 mg dziennie) lub WIL w skojarzeniu z MET, TZD, SFM lub insuliną.</p>	Punkt końcowy	OR (95% CI)		WIL 50 mg 1xd vs WIL/(OAD lub INS)	WIL 50 mg 2xd vs WIL/(OAD lub INS)	(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN	1,60 (0,46; 5,49)	1,24 (0,80; 1,93)	(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN i bilirubina $> ULN$	0,21 ($<0,01$; 6,54)	1,19 (0,29; 4,90)	Wybrane AE dotyczące wątroby#	1,29 (0,61; 2,70)	0,87 (0,64; 1,19)	Wybrane poważne AE dotyczące wątroby#	1,08 (0,15; 7,76)	1,13 (0,35; 3,67)	Wybrane AE dotyczące trzustki#	0,76 (0,15; 3,89)	0,70 (0,26; 1,88)	AE związane z infekcjami/zakażeniami#	0,88 (0,75; 1,04)	1,04 (0,96; 1,13)	wybrane AE dotyczące skóry#	1,93 (0,93; 3,99)	1,10 (0,80; 1,51)	wybrane poważne AE dot. skóry#	0,23 ($<0,01$; 7,11)	0,84 (0,29; 2,49)
Punkt końcowy	OR (95% CI)																															
	WIL 50 mg 1xd vs WIL/(OAD lub INS)	WIL 50 mg 2xd vs WIL/(OAD lub INS)																														
(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN	1,60 (0,46; 5,49)	1,24 (0,80; 1,93)																														
(ALT/AST) $\geq 3 \times$ ULN i bilirubina $> ULN$	0,21 ($<0,01$; 6,54)	1,19 (0,29; 4,90)																														
Wybrane AE dotyczące wątroby#	1,29 (0,61; 2,70)	0,87 (0,64; 1,19)																														
Wybrane poważne AE dotyczące wątroby#	1,08 (0,15; 7,76)	1,13 (0,35; 3,67)																														
Wybrane AE dotyczące trzustki#	0,76 (0,15; 3,89)	0,70 (0,26; 1,88)																														
AE związane z infekcjami/zakażeniami#	0,88 (0,75; 1,04)	1,04 (0,96; 1,13)																														
wybrane AE dotyczące skóry#	1,93 (0,93; 3,99)	1,10 (0,80; 1,51)																														
wybrane poważne AE dot. skóry#	0,23 ($<0,01$; 7,11)	0,84 (0,29; 2,49)																														
<p>Monami 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> praca została wykonana jako część działalności instytucjonalnej autorów bez</p>	<p>Cel: ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych, nowotworów oraz zapalenia trzustki;</p> <p>Synteza wyników: przegląd</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4 (DPP-4);</p> <p>Komparatory: placebo lub aktywny komparator (OAD (poza DPP-4) i/lub insulina)</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania poważnych zdarzeń</p>	<p>Włączone badania: 53 badania RCT, 35 spośród tych badań miało, jako kontrolę placebo, a 15 – aktywny komparator. Wśród badań włączonych do analizowanego przeglądu, 10 dotyczyły porównania wildagliptyny z placebo (w tym badanie Garber 2008 opisane w analizie głównej niniejszego raportu), 3 dla porównania WIL z MET oraz 2 porównujące WIL z SFM (w tym badanie Ferrannini 2009 opisane w analizie głównej niniejszego raportu). Należy podkreślić, iż autorzy przeglądu nie brali pod uwagę występujących skojarzeń.</p>																													

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																												
zewnętrznego finansowania	systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 1 marca 2011 roku.	sercowo-naczyniowych (MACE), nowotworów oraz zapalenia trzustki; Metodyka: Badania RCT na populacjach ludzkich znalezione w bazach Medline, Embase oraz stronach Clinical Trials, FDA i EMA (badania kompletne, ale nieopublikowane); Słowa kluczowe wyszukiwania: vildagliptin, 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', dutogliptin'; Badania trwające nie krócej niż 24 tyg. porównujące inhibitory DPP-4 z placebo lub aktywną kontrolą; Kryteria wykluczenia: badania trwające krócej niż 24 tyg.; badania z udziałem pacjentów bez cukrzycy lub z cukrzycą typu 1;	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1227 260 1525 300">Porównywane leki</th> <th data-bbox="1525 260 1839 300">OR (95% CI)</th> <th data-bbox="1839 260 2152 300">Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 308 2152 339" style="text-align: center;">Punkt końcowy: nowotwory</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 339 1525 379">DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 339 1839 379">1,020 (0,742; 1,402)</td> <td data-bbox="1839 339 2152 379">0,904</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 379 1525 419">DPP-4 vs GL-1 RA</td> <td data-bbox="1525 379 1839 419">1,002 (0,725; 1,384)</td> <td data-bbox="1839 379 2152 419">0,99</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 419 1525 459">WIL vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 419 1839 459">1,009 (0,657; 1,550)</td> <td data-bbox="1839 419 2152 459">0,97</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 459 1525 499">WIL vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 459 1839 499">0,818 (0,434; 1,543)</td> <td data-bbox="1839 459 2152 499">0,536</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 507 2152 539" style="text-align: center;">Punkt końcowy: nowotwory trzustki</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 539 1525 579">DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 539 1839 579">0,586 (0,212; 1,616)</td> <td data-bbox="1839 539 2152 579">0,30</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 587 2152 619" style="text-align: center;">Punkt końcowy: zapalenie trzustki</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 619 1525 659">DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 619 1839 659">0,786 (0,357; 1,734)</td> <td data-bbox="1839 619 2152 659">0,55</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 659 1525 699">DPP-4 vs PL</td> <td data-bbox="1525 659 1839 699">0,586 (0,212; 1,616)</td> <td data-bbox="1839 659 2152 699">0,30</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 707 2152 738" style="text-align: center;">Punkt końcowy: zgony ogólnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 738 1525 778">DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 738 1839 778">0,668 (0,396; 1,124)</td> <td data-bbox="1839 738 2152 778">0,149</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 786 2152 818" style="text-align: center;">Punkt końcowy: zgony z powodu CVD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 818 1525 858">DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 818 1839 858">0,505 (0,252; 1,011)</td> <td data-bbox="1839 818 2152 858">0,054</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1227 866 2152 898" style="text-align: center;">Punkt końcowy: MACE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 898 1525 938">DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 898 1839 938">0,689 (0,528; 0,899)*</td> <td data-bbox="1839 898 2152 938">0,006</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 938 1525 978">DPP-4 vs GL-1 RA</td> <td data-bbox="1525 938 1839 978">0,686 (0,524; 0,897)*</td> <td data-bbox="1839 938 2152 978">0,006</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 978 1525 1018">DPP-4 vs PL</td> <td data-bbox="1525 978 1839 1018">0,705 (0,500; 0,993)*</td> <td data-bbox="1839 978 2152 1018">0,045</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1227 1018 1525 1058">WIL vs (PL lub OAD)</td> <td data-bbox="1525 1018 1839 1058">0,666 (0,428; 1,036)</td> <td data-bbox="1839 1018 2152 1058">0,072</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wyniki istotne statystycznie</p> <p>Wnioski: Odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść inhibitorów DPP-4 w porównaniu do grupy komparatora (PL lub OAD), jak również w porównaniu do samego placebo lub antagonistów receptora GL-1 pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Świadczy to o tym, iż stosowanie leków z grupy DPP-4 zmniejsza prawdopodobieństwo występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Różnice między grupami dla pozostałych punktów końcowych nie wykazują istotności statystycznej. Porównanie wildagliptyny z grupą komparatora (PL lub OAD) nie dowodzi występowania statystycznie istotnych różnic w częstości występowania nowotworów lub poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.</p>	Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: nowotwory			DPP-4 vs (PL lub OAD)	1,020 (0,742; 1,402)	0,904	DPP-4 vs GL-1 RA	1,002 (0,725; 1,384)	0,99	WIL vs (PL lub OAD)	1,009 (0,657; 1,550)	0,97	WIL vs (PL lub OAD)	0,818 (0,434; 1,543)	0,536	Punkt końcowy: nowotwory trzustki			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,586 (0,212; 1,616)	0,30	Punkt końcowy: zapalenie trzustki			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,786 (0,357; 1,734)	0,55	DPP-4 vs PL	0,586 (0,212; 1,616)	0,30	Punkt końcowy: zgony ogólnie			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,668 (0,396; 1,124)	0,149	Punkt końcowy: zgony z powodu CVD			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,505 (0,252; 1,011)	0,054	Punkt końcowy: MACE			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,689 (0,528; 0,899)*	0,006	DPP-4 vs GL-1 RA	0,686 (0,524; 0,897)*	0,006	DPP-4 vs PL	0,705 (0,500; 0,993)*	0,045	WIL vs (PL lub OAD)	0,666 (0,428; 1,036)	0,072
Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p																																																													
Punkt końcowy: nowotwory																																																															
DPP-4 vs (PL lub OAD)	1,020 (0,742; 1,402)	0,904																																																													
DPP-4 vs GL-1 RA	1,002 (0,725; 1,384)	0,99																																																													
WIL vs (PL lub OAD)	1,009 (0,657; 1,550)	0,97																																																													
WIL vs (PL lub OAD)	0,818 (0,434; 1,543)	0,536																																																													
Punkt końcowy: nowotwory trzustki																																																															
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,586 (0,212; 1,616)	0,30																																																													
Punkt końcowy: zapalenie trzustki																																																															
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,786 (0,357; 1,734)	0,55																																																													
DPP-4 vs PL	0,586 (0,212; 1,616)	0,30																																																													
Punkt końcowy: zgony ogólnie																																																															
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,668 (0,396; 1,124)	0,149																																																													
Punkt końcowy: zgony z powodu CVD																																																															
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,505 (0,252; 1,011)	0,054																																																													
Punkt końcowy: MACE																																																															
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,689 (0,528; 0,899)*	0,006																																																													
DPP-4 vs GL-1 RA	0,686 (0,524; 0,897)*	0,006																																																													
DPP-4 vs PL	0,705 (0,500; 0,993)*	0,045																																																													
WIL vs (PL lub OAD)	0,666 (0,428; 1,036)	0,072																																																													
Monami 2012 <u>Źródło finansowania:</u>	Cel: ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na lipidy we krwi w	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4;	Włączone badania: 17 badań RCT spełniające kryteria włączenia, zawierające wyniki dla rozpatrywanych punktów końcowych. W ramach włączonych do omawianego przeglądu																																																												

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																			
Novartis	porównaniu do placebo i innych doustnych leków przeciw cukrzycowych (OAD); Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 31 grudnia 2010	Komparatory: placebo lub OAD inne niż DPP-4 (metformina/placebo, pioglitazon, eksenatyd, liraglutyd) Punkty końcowe: zmiany stężenia cholesterolu (całkowitego, HDL i LDL) oraz triglicerydów; liczba pacjentów przyjmujących leki obniżające poziom lipidów; zgony (ogólnie oraz z powodu CVD), ostry zawał serca, udar, sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, przewlekła niewydolność serca; Metodyka: Badania RCT znalezione w bazach Medline, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov (badania zakończone, nieopublikowane); Słowa kluczowe wyszukiwania: 'vildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', i/lub 'dutogliptin'; Badania RCT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, badania RCT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 (o ile były w nich podane wyniki z podziałem na wymienione grupy pacjentów); Wielkość populacji ≥ 100 pts, czas trwania badania ≥ 24 tyg.; Badania zawierające dane dotyczące całkowitego cholesterolu, HDL i LDL oraz triglicerydów;	<p>badania odnaleziono 2 badania porównujące wildagliptynę z placebo, 2 – wildagliptynę z pioglitazonem oraz 1, w którym interwencją jest WIL a komparatorem MET.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1227 323 2157 1042"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>MD (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: całkowity cholesterol [mmol/L]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>-0,177 (-0,289; -0,065)*</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs GLP-1RA</td> <td>0,075 (0,066; 0,085)*</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PIO</td> <td>-0,298 (-0,490; -0,106)*</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,728 (-0,754; -0,698)*</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>WIL vs (PL lub OAD)</td> <td>-0,423 (-0,591; -0,255)*</td> <td>0,004</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: HDL [mmol/L]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>brak danych</td> <td>brak danych</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs GLP-1RA</td> <td>0,000 (-0,002; 0,002)</td> <td>1,000</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PIO</td> <td>0,054 (-0,177; 0,068)</td> <td>0,384</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,007 (-0,030; 0,017)</td> <td>0,576</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: triglicerydy [mmol/L]</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>-0,147 (-0,263; -0,031)*</td> <td>0,013</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs GLP-1RA</td> <td>-0,010 (-0,042; 0,022)</td> <td>0,545</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PIO</td> <td>-0,026 (-0,241; 0,294)</td> <td>0,847</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>-0,224 (-0,391; -0,056)*</td> <td>0,009</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wyniki istotne statystycznie</p> <p>Wnioski: Inhibitory DPP-4 wywołują statystycznie lepszy efekt pod względem stężenia całkowitego cholesterolu niż porównywane łącznie komparatory (ogólnie, w porównaniu do PIO oraz PL), statystycznie gorszy niż GLP-1RA. Pod względem redukcji HDL, statystycznie istotne różnice na korzyść DPP-4 występują w porównaniu do PIO oraz PL. W porównaniu do komparatorów ogółem oraz do placebo występuje istotność statystyczna na korzyść DPP-4 pod względem redukcji poziomu triglicerydów. Biorąc pod uwagę wyniki dla poszczególnych inhibitorów DPP-4, porównanie wildagliptyny z komparatorami ogółem pod względem redukcji stężenia cholesterolu wskazuje na istotność statystyczną na korzyść wildagliptyny.</p>	Porównywane leki	MD (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: całkowity cholesterol [mmol/L]			DPP-4 vs (PL lub OAD)	-0,177 (-0,289; -0,065)*	0,002	DPP-4 vs GLP-1RA	0,075 (0,066; 0,085)*	0,000	DPP-4 vs PIO	-0,298 (-0,490; -0,106)*	0,002	DPP-4 vs PL	-0,728 (-0,754; -0,698)*	0,000	WIL vs (PL lub OAD)	-0,423 (-0,591; -0,255)*	0,004	Punkt końcowy: HDL [mmol/L]			DPP-4 vs (PL lub OAD)	brak danych	brak danych	DPP-4 vs GLP-1RA	0,000 (-0,002; 0,002)	1,000	DPP-4 vs PIO	0,054 (-0,177; 0,068)	0,384	DPP-4 vs PL	-0,007 (-0,030; 0,017)	0,576	Punkt końcowy: triglicerydy [mmol/L]			DPP-4 vs (PL lub OAD)	-0,147 (-0,263; -0,031)*	0,013	DPP-4 vs GLP-1RA	-0,010 (-0,042; 0,022)	0,545	DPP-4 vs PIO	-0,026 (-0,241; 0,294)	0,847	DPP-4 vs PL	-0,224 (-0,391; -0,056)*	0,009
Porównywane leki	MD (95% CI)	Wartość p																																																				
Punkt końcowy: całkowity cholesterol [mmol/L]																																																						
DPP-4 vs (PL lub OAD)	-0,177 (-0,289; -0,065)*	0,002																																																				
DPP-4 vs GLP-1RA	0,075 (0,066; 0,085)*	0,000																																																				
DPP-4 vs PIO	-0,298 (-0,490; -0,106)*	0,002																																																				
DPP-4 vs PL	-0,728 (-0,754; -0,698)*	0,000																																																				
WIL vs (PL lub OAD)	-0,423 (-0,591; -0,255)*	0,004																																																				
Punkt końcowy: HDL [mmol/L]																																																						
DPP-4 vs (PL lub OAD)	brak danych	brak danych																																																				
DPP-4 vs GLP-1RA	0,000 (-0,002; 0,002)	1,000																																																				
DPP-4 vs PIO	0,054 (-0,177; 0,068)	0,384																																																				
DPP-4 vs PL	-0,007 (-0,030; 0,017)	0,576																																																				
Punkt końcowy: triglicerydy [mmol/L]																																																						
DPP-4 vs (PL lub OAD)	-0,147 (-0,263; -0,031)*	0,013																																																				
DPP-4 vs GLP-1RA	-0,010 (-0,042; 0,022)	0,545																																																				
DPP-4 vs PIO	-0,026 (-0,241; 0,294)	0,847																																																				
DPP-4 vs PL	-0,224 (-0,391; -0,056)*	0,009																																																				
Monami 2013 <u>Źródło finansowania:</u>	Cel: 1) ocena wpływu inhibitorów DPP-4 na poważne zdarzenia sercowo-	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4; Komparatory: placebo lub aktywny lek	Włączone badania: 70 badań RCT spełniające kryteria włączenia, z czego w 45 komparatorem było placebo a w 18 lek hipoglikemiczny inny niż DPP-4, w pozostałych 7 badaniach komparatorem było zarówno placebo jak i lek hipoglikemiczny. Średni czas																																																			

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																									
brak informacji	<p>naczyniowe (MACE) z uwzględnieniem zawałów serca, udarów oraz zgonów spowodowanych przez CVD; 2) oszacowanie, czy redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest powiązana z tradycyjnymi czynnikami ryzyka CVD (poziom HbA1c, profil lipidowy i ciśnienie krwi)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 1 marca 2012</p>	<p>(inne niż DPP-4 doustne leki hipoglikemiczne i/lub insulina); Punkty końcowe: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zawały serca, udary, zgony, poziom HbA1c, profil lipidowy, ciśnienie krwi;</p> <p>Metodyka: Badania RCT z udziałem ludzi znalezione w bazach Medline, Embase oraz ClinicalTrials.gov, www.merc.com, www.novartisclinicaltrials.com, www.studyresults.org, stronach FDA i EMA (badania zakończone, nieopublikowane); Słowa kluczowe wyszukiwania: 'vildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', 'dutogliptin'; Badania RCT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, porównujące DPP-4 z placebo lub aktywnym komparatorem (inne niż DPP-4 doustne leki hipoglikemiczne i/lub insulina); Czas trwania badania \geq 24 tyg.;</p> <p>Kryteria wykluczenia: badania trwające krócej niż 24 tyg.; badania z udziałem pacjentów bez cukrzycy lub z cukrzycą typu 1;</p>	<p>obserwacji wynosił 44,1 tygodni. Do przedstawionej metaanalizy włączono 16 badań, w których analizowaną interwencją była wildagliptyna, w tym: w 5 komparatorem było PL, w 3 – MET a w 1 GLI (Ferrannini 2009). W pozostałych badaniach z wildagliptyną komparatorami były akarboza, rozyglitazon lub pioglitazon.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1227 379 2152 1206"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: MACE</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,71 (0,59; 0,86)*</td> <td>0,64</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>0,72 (0,56; 0,92)*</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>WIL vs (PL lub OAD)</td> <td>0,61 (0,43; 0,86)*</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,64 (0,44; 0,94)*</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: udar</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,77 (0,48; 1,24)</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zgony</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,60 (0,41; 0,88)*</td> <td>0,28</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zgony z powodu CVD</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,67 (0,39; 1,14)</td> <td>0,76</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Poziom HbA1c, cholesterol całkowity i HDL, ciśnienie krwi po zastosowaniu DPP-4 w stosunku do wartości wyjściowych</td> </tr> <tr> <th>Parametr</th> <th>MD (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> <tr> <td>zmiana HbA1c [%]</td> <td>-0,4 (-0,5; -0,3)*</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>cholesterol [mmol/L]</td> <td>-0,28 (-0,46; -0,10)*</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>HDL [mmol/L]</td> <td>-0,02 (-0,004; 0,01)</td> <td>0,21</td> </tr> <tr> <td>ciśnienie krwi [mmHg]</td> <td>-0,1 (-1,2; 0,8)</td> <td>0,76</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wyniki istotne statystycznie</p> <p>Wnioski: Porównanie inhibitorów DPP-4 z innymi OAD i/lub insuliną wskazuje na statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji pod względem MACE, zawałów serca oraz zgonów ogółem, jak również redukcji HbA1c i stężenia cholesterolu ogółem. Porównanie DPP-4 z placebo również jest korzystne dla grupy interwencji pod względem częstości występowania MACE. Porównanie wildagliptyny jako leku z grupy DPP-4 z grupą komparatora (placebo lub inne doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub</p>	Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: MACE			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,71 (0,59; 0,86)*	0,64	DPP-4 vs PL	0,72 (0,56; 0,92)*	0,01	WIL vs (PL lub OAD)	0,61 (0,43; 0,86)*	0,89	Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,64 (0,44; 0,94)*	0,27	Punkt końcowy: udar			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,77 (0,48; 1,24)	0,14	Punkt końcowy: zgony			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,60 (0,41; 0,88)*	0,28	Punkt końcowy: zgony z powodu CVD			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,67 (0,39; 1,14)	0,76	Poziom HbA1c, cholesterol całkowity i HDL, ciśnienie krwi po zastosowaniu DPP-4 w stosunku do wartości wyjściowych			Parametr	MD (95% CI)	Wartość p	zmiana HbA1c [%]	-0,4 (-0,5; -0,3)*	<0,01	cholesterol [mmol/L]	-0,28 (-0,46; -0,10)*	0,02	HDL [mmol/L]	-0,02 (-0,004; 0,01)	0,21	ciśnienie krwi [mmHg]	-0,1 (-1,2; 0,8)	0,76
Porównywane leki	OR (95% CI)	Wartość p																																																										
Punkt końcowy: MACE																																																												
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,71 (0,59; 0,86)*	0,64																																																										
DPP-4 vs PL	0,72 (0,56; 0,92)*	0,01																																																										
WIL vs (PL lub OAD)	0,61 (0,43; 0,86)*	0,89																																																										
Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego																																																												
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,64 (0,44; 0,94)*	0,27																																																										
Punkt końcowy: udar																																																												
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,77 (0,48; 1,24)	0,14																																																										
Punkt końcowy: zgony																																																												
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,60 (0,41; 0,88)*	0,28																																																										
Punkt końcowy: zgony z powodu CVD																																																												
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,67 (0,39; 1,14)	0,76																																																										
Poziom HbA1c, cholesterol całkowity i HDL, ciśnienie krwi po zastosowaniu DPP-4 w stosunku do wartości wyjściowych																																																												
Parametr	MD (95% CI)	Wartość p																																																										
zmiana HbA1c [%]	-0,4 (-0,5; -0,3)*	<0,01																																																										
cholesterol [mmol/L]	-0,28 (-0,46; -0,10)*	0,02																																																										
HDL [mmol/L]	-0,02 (-0,004; 0,01)	0,21																																																										
ciśnienie krwi [mmHg]	-0,1 (-1,2; 0,8)	0,76																																																										

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																							
<p>Patil 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania doustnych inhibitorów DPP-4 pod kątem incydentów sercowo-naczyniowych (CV); Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 30 września 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4 w monoterapii; Komparatory: doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) lub placebo; Punkty końcowe: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgony z powodu CVD, nie śmiertelne zawały mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar, niewydolność serca, arytmia, w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i palpacje); Metodyka: Badania RCT porównujące DPP-4 z innymi doustnymi lekami hipoglikemicznymi znalezione w bazach Medline (od 1980 do września 2011), Cochrane Collaborative, Scopus oraz ClinicalTrials.gov; Słowa kluczowe wyszukiwania: 'DPP4i' 'vildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', 'dutogliptin', 'gliptins'; Badania zawierające dane dotyczące sercowo-naczyniowych działań niepożądanych (zgony z powodu CVD, nie śmiertelne zawały mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar, niewydolność serca, arytmia); Czas trwania badania ≥ 24 tyg.;</p>	<p>insulina) wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść WIL w częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Włączone badania: 18 badań RCT spełniające kryteria włączenia. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 46,4 tyg. Do przedstawionej metaanalizy włączono 7 badań, w których analizowaną interwencją była wildagliptyna, w tym: w 2 komparatorami było PL, w 3 – MET a w 1 SFM oraz 1 - TZD.</p> <p>Wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1227 451 2157 1070"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,48 (0,31; 0,75)*</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>WIL vs (PL lub OAD)</td> <td>0,50 (0,13; 1,92)</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs PL</td> <td>1,05 (0,39; 2,82)</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs MET</td> <td>0,42 (0,20; 0,87)*</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs inne</td> <td>0,33 (0,16; 0,67)*</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających < 52 tyg.</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,78 (0,38; 1,60)</td> <td>0,50</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających ≥ 52 tyg.</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,37 (0,21; 0,63)*</td> <td>0,0003</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół sercowy (nie śmiertelne)</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 vs (PL lub OAD)</td> <td>0,40 (0,18; 0,88)*</td> <td>0,02</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wyniki istotne statystycznie</p> <p>Wnioski: Porównanie inhibitorów DPP-4 z innymi OAD lub placebo wskazuje, iż względne ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie inhibitorów DPP-4 w stosunku do innych doustnych leków przeciwcukrzycowych i placebo oraz w stosunku do metforminy jak również innych aktywnych doustnych OAD. W przypadku badań trwających od 24-52 tyg. nie występują statystycznie istotne różnice w częstości poważnych CV między grupami DPP-4 a komparatorami (PL lub OAD). Ryzyko względne wystąpienia zawału serca lub ostrego zespołu sercowego jest statystycznie istotnie mniejsze w grupie DPP-4 niż w grupie komparatorów. Porównanie wildagliptyny jako leku z grupy DPP-4 z grupą komparatora (placebo lub inne doustne leki przeciwcukrzycowe) nie wskazuje na istotną statystycznie różnicę w częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-</p>	Porównywane leki	RR (95% CI)	Wartość p	Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,48 (0,31; 0,75)*	0,001	WIL vs (PL lub OAD)	0,50 (0,13; 1,92)	0,31	DPP-4 vs PL	1,05 (0,39; 2,82)	0,92	DPP-4 vs MET	0,42 (0,20; 0,87)*	0,02	DPP-4 vs inne	0,33 (0,16; 0,67)*	0,002	Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających < 52 tyg.			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,78 (0,38; 1,60)	0,50	Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających ≥ 52 tyg.			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,37 (0,21; 0,63)*	0,0003	Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół sercowy (nie śmiertelne)			DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,40 (0,18; 0,88)*	0,02
Porównywane leki	RR (95% CI)	Wartość p																																								
Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe																																										
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,48 (0,31; 0,75)*	0,001																																								
WIL vs (PL lub OAD)	0,50 (0,13; 1,92)	0,31																																								
DPP-4 vs PL	1,05 (0,39; 2,82)	0,92																																								
DPP-4 vs MET	0,42 (0,20; 0,87)*	0,02																																								
DPP-4 vs inne	0,33 (0,16; 0,67)*	0,002																																								
Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających < 52 tyg.																																										
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,78 (0,38; 1,60)	0,50																																								
Punkt końcowy: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniach trwających ≥ 52 tyg.																																										
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,37 (0,21; 0,63)*	0,0003																																								
Punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół sercowy (nie śmiertelne)																																										
DPP-4 vs (PL lub OAD)	0,40 (0,18; 0,88)*	0,02																																								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																						
			naczyniowych między porównywanymi grupami.																																						
Richard 2011 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Cel: przegląd danych dotyczących tolerancji inhibitorów DPP-4; Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 2000 – czerwiec 2001	Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2; Interwencja: inhibitory DPP-4 w monoterapii; Komparatory: placebo lub leki przeciwcukrzycowe (biguanidy, tiazolonidodiony, sulfonilomoczniki, insulina); Punkty końcowe: działania niepożądane Metodyka: Przeszukiwano bazy PubMed oraz Web of Science; Słowa kluczowe wyszukiwania: 'dipeptyl peptidase-4 inhibitor' 'wildagliptin', 'sitagliptin', 'saxagliptin', 'alogliptin', 'linagliptin', 'safety', 'tolerability', 'efficacy', 'effect', 'AE', 'adverse effect'; Podwójnie zaślepienie badania RCT dotyczące pacjentów powyżej 18 r.ż. z cukrzycą typu 2 oraz HbA1c ≥ 6,5%, którzy nie przechodzili wcześniej terapii przeciwcukrzycowej lub czas od jej zakończenia wynosił co najmniej 6 m-cy; Badania, w których pacjenci przyjmowali DPP-4 w monoterapii; Badania zawierające dane dotyczące działań niepożądanych; Kryteria wykluczenia: badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 lub pacjentów mających poważne komplikacje cukrzycowe lub choroby sercowo-naczyniowe na 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, choroby wątroby i/lub zaburzenia czynności nerek;	Włączone badania: 45 badań klinicznych spełniające kryteria włączenia. Czas trwania badań wynosił od 1 do 104 tyg. Do przedstawionej metaanalizy włączono 14 badań, w których analizowaną interwencją była wildagliptyna, w tym: w 5 komparatorów było PL, w 3 – MET a w 1 GLI (Ferrannini 2009). W pozostałych badaniach z wildagliptyną komparatorami były akarboza, rozyglitazon lub pioglitazon. Wyniki: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane leki</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: zapalenie trzustki</td> </tr> <tr> <td>WIL 50 mg</td> <td>2049</td> <td rowspan="2">10 (-)</td> </tr> <tr> <td>WIL 100 mg</td> <td>6116</td> </tr> <tr> <td>inne leki przeciwcukrzycowe</td> <td>-</td> <td>11 (-)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: infekcje</td> </tr> <tr> <td>WIL 50 mg</td> <td>2049</td> <td>522 (25,5%)</td> </tr> <tr> <td>WIL 100 mg</td> <td>6116</td> <td>2162 (35,3%)</td> </tr> <tr> <td>inne leki przeciwcukrzycowe</td> <td>-</td> <td>2014 (32,4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Punkt końcowy: AE dotyczące skóry</td> </tr> <tr> <td>WIL 50 mg</td> <td>2049</td> <td>26 (1,3%)</td> </tr> <tr> <td>WIL 100 mg</td> <td>6116</td> <td>95 (1,6%)</td> </tr> <tr> <td>inne leki przeciwcukrzycowe</td> <td>-</td> <td>78 (1,3%)</td> </tr> </tbody> </table>	Porównywane leki	N	n (%)	Punkt końcowy: zapalenie trzustki			WIL 50 mg	2049	10 (-)	WIL 100 mg	6116	inne leki przeciwcukrzycowe	-	11 (-)	Punkt końcowy: infekcje			WIL 50 mg	2049	522 (25,5%)	WIL 100 mg	6116	2162 (35,3%)	inne leki przeciwcukrzycowe	-	2014 (32,4%)	Punkt końcowy: AE dotyczące skóry			WIL 50 mg	2049	26 (1,3%)	WIL 100 mg	6116	95 (1,6%)	inne leki przeciwcukrzycowe	-	78 (1,3%)
Porównywane leki	N	n (%)																																							
Punkt końcowy: zapalenie trzustki																																									
WIL 50 mg	2049	10 (-)																																							
WIL 100 mg	6116																																								
inne leki przeciwcukrzycowe	-	11 (-)																																							
Punkt końcowy: infekcje																																									
WIL 50 mg	2049	522 (25,5%)																																							
WIL 100 mg	6116	2162 (35,3%)																																							
inne leki przeciwcukrzycowe	-	2014 (32,4%)																																							
Punkt końcowy: AE dotyczące skóry																																									
WIL 50 mg	2049	26 (1,3%)																																							
WIL 100 mg	6116	95 (1,6%)																																							
inne leki przeciwcukrzycowe	-	78 (1,3%)																																							
Schweizer 2010 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Cele: ocena sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych u pacjentów z	Populacja: pacjenci z cukrzycą 2 typu lub upośledzoną tolerancją glukozy Interwencja: wildagliptyna w dawce 50 mg raz / dwa razy dziennie	Włączone badania: Autorzy analizowanego przeglądu przeprowadzili metaanalizę uwzględniającą wyniki z 25 randomizowanych prób klinicznych III fazy, w których wildagliptynę podawano raz dziennie lub dwa razy dziennie w dawce 50 mg w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub w monoterapii. Okres																																						

*Wyniki istotne statystycznie

Wnioski: W omawianej pracy nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami pacjentów przyjmujących wildagliptynę w monoterapii (w dawce 50 lub 100 mg dziennie) a przyjmujących inne leki przeciwcukrzycowe (biguanidy, tiazolonidodiony, sulfonilomoczniki lub insulinę) pod względem częstości występowania podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych. Dane przedstawione w powyższej tabeli pokazują, iż odsetek pacjentów doświadczających zapalenia trzustki czy działań niepożądanych dotyczących skóry jest zbliżony w każdej z analizowanych grup. W grupie przyjmującej 50 mg WIL dziennie, odsetek pacjentów doświadczających infekcji jest mniejszy o ok. 10% niż pozostałych grupach.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																							
	<p>cukrzycą typu 2, leczonych wildagliptyną.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p>	<p>Komparatory: placebo lub leczenie aktywne</p> <p>Punkty końcowe: działania niepożądane</p>	<p>leczenia w poszczególnych próbach klinicznych wynosił od 12 tygodni do ≥ 2 lat.</p> <p>Wyniki: Częstość analizowanych działań niepożądanych (CCV, ACS, TIA, zawał, zgonu z powodu CCV) była zbliżona w obu grupach terapeutycznych i znajdowała się na niskim poziomie nieprzekraczającym 1,5%.</p> <table border="1" data-bbox="1220 387 2163 911"> <thead> <tr> <th data-bbox="1220 387 1456 459">Działania niepożądane</th> <th data-bbox="1456 387 1733 459">Interwencja</th> <th data-bbox="1733 387 1948 459">N</th> <th data-bbox="1948 387 2163 459">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1220 459 1456 552" rowspan="2">Działania CCV</td> <td data-bbox="1456 459 1733 507">WIL</td> <td data-bbox="1733 459 1948 507">6116</td> <td data-bbox="1948 459 2163 507">81 (1,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1456 507 1733 552">Grupa komparatora</td> <td data-bbox="1733 507 1948 552">6061</td> <td data-bbox="1948 507 2163 552">91 (1,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 552 1456 644" rowspan="2">ACS</td> <td data-bbox="1456 552 1733 600">WIL</td> <td data-bbox="1733 552 1948 600">6116</td> <td data-bbox="1948 552 2163 600">56 (0,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1456 600 1733 644">Grupa komparatora</td> <td data-bbox="1733 600 1948 644">6061</td> <td data-bbox="1948 600 2163 644">63 (1,00)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 644 1456 737" rowspan="2">TIA</td> <td data-bbox="1456 644 1733 692">WIL</td> <td data-bbox="1733 644 1948 692">6116</td> <td data-bbox="1948 644 2163 692">2 (0,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1456 692 1733 737">Grupa komparatora</td> <td data-bbox="1733 692 1948 737">6061</td> <td data-bbox="1948 692 2163 737">1 (0,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 737 1456 829" rowspan="2">Zawał</td> <td data-bbox="1456 737 1733 785">WIL</td> <td data-bbox="1733 737 1948 785">6116</td> <td data-bbox="1948 737 2163 785">15 (0,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1456 785 1733 829">Grupa komparatora</td> <td data-bbox="1733 785 1948 829">6061</td> <td data-bbox="1948 785 2163 829">14 (0,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1220 829 1456 922" rowspan="2">Zgon z powodu CCV</td> <td data-bbox="1456 829 1733 877">WIL</td> <td data-bbox="1733 829 1948 877">6116</td> <td data-bbox="1948 829 2163 877">10 (0,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1456 877 1733 922">Grupa komparatora</td> <td data-bbox="1733 877 1948 922">6061</td> <td data-bbox="1948 877 2163 922">16 (0,3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ACS (ostre zespoły wieńcowe), TIA (przejściowy atak niedokrwienny mózgu) działania CCV (sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane)</p> <p>Wnioski: W oparciu o wyniki metaanalizy 25 badań należy wnioskować, iż zastosowanie schematu z wildagliptyną w leczeniu cukrzycy 2 typu nie prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych (CCV) w stosunku do wszystkich ocenianych komparatorów.</p>	Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)	Działania CCV	WIL	6116	81 (1,3)	Grupa komparatora	6061	91 (1,5)	ACS	WIL	6116	56 (0,9)	Grupa komparatora	6061	63 (1,00)	TIA	WIL	6116	2 (0,0)	Grupa komparatora	6061	1 (0,0)	Zawał	WIL	6116	15 (0,2)	Grupa komparatora	6061	14 (0,2)	Zgon z powodu CCV	WIL	6116	10 (0,2)	Grupa komparatora	6061	16 (0,3)
Działania niepożądane	Interwencja	N	n (%)																																							
Działania CCV	WIL	6116	81 (1,3)																																							
	Grupa komparatora	6061	91 (1,5)																																							
ACS	WIL	6116	56 (0,9)																																							
	Grupa komparatora	6061	63 (1,00)																																							
TIA	WIL	6116	2 (0,0)																																							
	Grupa komparatora	6061	1 (0,0)																																							
Zawał	WIL	6116	15 (0,2)																																							
	Grupa komparatora	6061	14 (0,2)																																							
Zgon z powodu CCV	WIL	6116	10 (0,2)																																							
	Grupa komparatora	6061	16 (0,3)																																							

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- Elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
 - CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database;
- Serwisy internetowe:
 - NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
 - SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
 - NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
 - CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
 - INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
- Rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, EPAR) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu..

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 4 luty 2013r. (analiza bezpośrednia) oraz 5 marzec 2013 r. (analiza pośrednia).

Analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli (powyżej 18 r.ż.) pacjenci z cukrzycą typu 2	Mała populacja (poniżej 25 osób w każdej z analizowanych grup); populacja niezgodna z ChPL Galvus, pacjenci z: cukrzycą typu 1; pacjenci naïve; pacjenci poniżej 18 r.ż.;	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Wildagliptyna podawana w dwulekowej (WIL/MET, WIL/SFM) oraz trzylekowej (WIL/MET/SFM) terapii doustnej. Zalecana dawka dobową wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą oraz w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wynosi 100	Dawka lub sposób podawania leku niezgodny z wnioskowanym wskazaniem;	Zgodne z wnioskiem

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem wildagliptyna. Zalecana dawka wildagliptyny podawanej w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, to 50 mg raz na dobę, podawana rano;		
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Metformina + pochodna sulfonilomocznika, • Monoterapia pochodną sulfonilomocznika, • Insulina bazalna + OAD (metformina, pochodna sulfonilomocznika, metformina+ pochodna sulfonilomocznika) 	Brak adekwatnej grupy kontrolnej	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV), • Jakość życia, • Kontrola glikemiczna mierzona HbA1c (hemoglobina glikowana), • Kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo), • Epizody hipoglikemii, • Zmiany masy ciała, • Rezygnacje z leczenia, • Działania niepożądane; 	Z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Okres obserwacji \geq 12 tygodni; • Liczba pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych > 25 osób; • Badania head-to-head typu RCT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak RCT; • Wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku, wyniki podane jedynie po okresie cross-over • Publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych 	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniły następujące badania:

Analiza podstawowa – porównanie bezpośrednie:

- wildagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina – 1 RCT (badanie CLAF237A2308: publikacja Ferrannini 2009 wyniki dla 52 tyg., publikacja Matthews 2010 – wyniki dla 104 tyg. okresu obserwacji);
- wildagliptyna + metformina vs gliklazyd + metformina – 1 RCT (Filozof 2010 – wyniki dla 52 tyg. okresu obserwacji);
- wildagliptyna + glimepiryd vs placebo + glimepiryd – 1 RCT (Garber 2008)
- wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd – 1 RCT (badanie NCT 01233622).

Analiza dodatkowa – porównanie pośrednie metodą Buchera:

- wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd – 1 RCT (badanie NCT 01233622).
- insulina glargine + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd – 1 RCT (badanie Russell-Jones 2009).

Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi. Zaślepienie: metoda podwójnego zaślepienia Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTM: II A Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe Hipoteza badawcza: non-inferiority wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg 2 razy dziennie w porównaniu do glimepirydu</p>	<p>Dawkowanie: <u>WIL/MET</u> WIL: wildagliptyna w dawce 100 mg/dzień podawana w postaci dwóch dawek po 50 mg; MET: metformina podawana w stałej dawce ≥ 1500 mg /dzień <u>GLI/MET</u> GLI: glimepiryd w dawce do 6 mg/dzień MET: metformina podawana w stałej dawce ≥ 1500 mg /dzień Okres leczenia: 52 tygodnie (Interim analyses) 104 tygodnie (Final analyses)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni w wieku 18-73 r.ż. z rozpoznaniem cukrzycy typu 2; terapia metforminą przez co najmniej 3 miesiące (metformina stosowana od ≥ 3 miesięcy w stałej dawce ≥ 1500 mg /dzień przez co najmniej 4 tyg. przed pierwszą wizytą); poziom hemoglobiny glikowanej w przedziale 6,5 – 8,5%; BMI w przedziale 22-45 kg/m²; stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 lub cukrzyca o znanej etiologii w wywiadzie; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ostre infekcje, które mogą wpływać na kontrolę glikemii w ciągu 4 tyg. przed pierwszą wizytą; poważne incydenty sercowe (torsades de pointes lub częstoskurcz komorowy w historii choroby, koronarografia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, zawał mięśnia sercowego, zabieg założenia bypassów w ciągu ostatnich 6 miesięcy na tętnicy wieńcowej, niestabilna dusznica bolesna, zawał, niewydolność zastoinowa serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego, przedłużony odstęp QTc); choroby wątroby i nerek; niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST > 3 x górnej granicy normy, sprzężona bilirubina >1,3 x górnej granicy normy, poziom kreatyniny ≥ 132 μmol/l u mężczyzn oraz ≥ 123 μmol/l u kobiet, klinicznie znamienne odchylenia poziomu TSH lub poziomu trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l; choroby nowotworowe włączając: leukemię oraz chłoniaki (bez nowotworu skóry) w ciągu ostatnich 5 lat; leczenie hormonami wzrostu lub podobnymi lekami; wrażliwość na glimepiryd lub inne sulfonylomoczniki; leczenie doustnym lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż metformina w ciągu 3 mies. przed pierwszą wizytą; przewlekłe leczenie insuliną w ciągu ostatnich 6 mies.; 	<p>Interim oraz final analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA1C; Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; Masa ciała; Hipoglikemia; Badania laboratoryjne i parametry życiowe; Zmiany aktywności komórek beta (stosunek proinsuliny do insuliny na czczo); Insulinooporność (poziom insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR); Poposiłkowe (2 godziny po posiłku) stężenie: glukozy, insuliny, glukagonu, peptydu glukagonopodobnego (GLP-1); Wskaźnik poposiłkowego stężenia wydzielanej insuliny do stężenia glukozy (insulin secretory rate relative to glucose, ISR-G) Stosunek poposiłkowego stężenia insuliny do glukagonu; Zgony; Rezygnacja z badania ogółem; Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych; Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia; Poważne działania niepożądane; Działania niepożądane ogółem; Działania niepożądane związane z leczeniem; Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV); Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane; Pozostałe działania niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe leczenie kortykosterydami podawanymi doustnie lub pozajelitowo (>7 dni leczenia z rzędu) w ciągu 8 tyg. przed pierwszą wizytą; • leczenie lekami antyarytmicznymi klasy Ia, Ib, Ic lub III; Liczebność grup: <ul style="list-style-type: none"> • Ferrannini 2009 (WIL/MET-n=1396 GLI/MET-n=1393) • Matthews 2010 (WIL/MET-n= 1562 GLI/MET-n= 1556) 	
Filozof 2010 Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals	Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi. Zaślepienie: metoda podwójnego zaślepienia Skala Jadad: 4/5 Klasyfikacja AOTM: II A Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe: 220 ośrodków Hipoteza badawcza: non-inferiority wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg 2 razy dziennie w porównaniu do gliklazylu	Dawkowanie: <u>WIL/MET</u> WIL: wildagliptyna podawana podawana w postaci dwóch dawek po 50 mg MET: metformina w stałej dawce wynoszącej 1500 mg/dzień <u>GLK/MET</u> GLK: do 320 mg/dzień (dawka początkowa 80 mg/dzień) MET: metformina w stałej dawce wynoszącej 1500 mg/dzień Okres leczenia: 52 tygodnie	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety (bezpłodne lub stosujące medycznie potwierdzone metody antykoncepcji) i mężczyźni w wieku od 18 do 78 r.ż. z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania metforminy w monoterapii przez ponad rok; • Terapia metforminą, przez co najmniej 3 miesiące; • Metformina stosowana w stałej dawce ≥ 1500 mg /dzień przez co najmniej 4 tyg. przed pierwszą wizytą; Poziom hemoglobiny glikowanej w przedziale 7,5 – 11,0%; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1, cukrzyca w wyniku urazu trzustki lub wtórne postaci cukrzycy (zespół Cushinga i akromegalia) stwierdzone w wywiadzie; • Ostre zaburzenia metaboliczne cukrzycy (kwasica ketonowa i zespół hipermolalny) w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Poważne incydenty sercowe (torsades de pointes, trwałe oraz istotny klinicznie częstoskurcz komorowy, migotanie komór, przeskórna interwencja wieńcowa podczas 3 ostatnich miesięcy; zawał mięśnia sercowego (MI), zabieg założenia bypassów na tętnicy wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa lub udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niewydolność zastoinowa serca wymagająca leczenia farmakologicznego, blok przedsionkowo-komorowy stopnia drugiego lub trzeciego, przedłużony odstęp QTc); • Klinicznie istotne choroby wątroby i nerek; • Niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST > 2x górnej granicy normy, całkowita bilirubina > 2x górnej granicy normy, poziom kreatyniny ≥ 132 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn oraz ≥ 123 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet; pozytywny wynik dla antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub C; stwierdzone w wywiadzie nieprawidłowości klirensu kreatyniny oraz klinicznie znamienne odchylenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA1C; • Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; • Masa ciała; • Hipoglikemia; • Zmiany aktywności komórek beta (stężenie proinsuliny na czczo, stosunek proinsuliny do insuliny na czczo); • Insulinooporność (poziom insuliny na czczo, wskaźnik HOMA-IR); • Badania laboratoryjne i parametry życiowe; • Zgony; • Rezygnacja z badania ogółem; • Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych; • Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia; • Poważne działania niepożądane; • Działania niepożądane ogółem; • Działania niepożądane związane z leczeniem; • Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee; • Klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane; • Pozostałe działania niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>poziomu TSH lub poziomu trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l.</p> <p>Liczebność grup: WIL/MET (n=513) GLK/MET (n=494)</p>	
<p>Garber 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi Zaślepienie: brak danych Skala Jadad: 4/5 Klasyfikacja AOTM: II A Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe: 114 ośrodków Hipoteza badawcza: superiority wildagliptyny+GLI nad placebo+GLI</p>	<p>Dawkowanie: <u>WIL/GLI</u> Wildagliptyna podawana w dawce 50 mg raz dziennie +glimepiryd podawany w dawce 4 mg raz dziennie <u>PL/GLI</u> Placebo + glimepiryd podawany w dawce 4 mg raz dziennie Okres leczenia: 24 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat; pacjenci cierpiący na cukrzycę typu 2 poddani co najmniej 3 miesięcznej terapii sulfonilomocznikiem; stała dawka sulfonilomocznika od min. 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; poziom hemoglobiny glikowanej w przedziale 7,5 - 11,0 % na wizycie skryningowej; BMI w przedziale 22-45 kg/m²; FPG < 15 mmol/l; pacjenci z niewystarczająco kontrolowaną glikemią w trakcie terapii sulfonilomocznikiem przed rozpoczęciem badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 lub cukrzyca o znanej etiologii w wywiadzie; zastoinowa niewydolność serca (w stopniu III lub IV wg NYHA); zawał mięśnia sercowego; niestabilna dusznica bolesna; zabieg założenia bypassów w ciągu ostatnich 6 miesięcy; choroby wątroby tj. marskość wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby; stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych innych niż sulfonilomocznik w ciągu ostatnich 2 mies.; niepoprawne wyniki badań laboratoryjnych: ALT lub AST > 3 x górnej granicy normy, sprzężona bilirubina >1,3 x górnej granicy normy, poziom kreatyniny > 220 μmol/l, klinicznie znamienne odchylenia poziomu TSH lub poziomu trójglicerydów na czczo > 7,9 mmol/l. <p>Liczebność grup: WIL/GLI (n=170) PL/GLI (n=176)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA1C; Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; Poziom glukozy po posiłku (PPG); Zmiany aktywności komórek β; Profil lipidowy; Masa ciała; Hipoglikemia; Badania laboratoryjne i parametry życiowe; Zgony; Rezygnacja z badania ogółem; Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych; Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia; Poważne działania niepożądane; Działania niepożądane ogółem; Pozostałe działania niepożądane.
<p>NCT 01233622 (Poster Lukashevich</p>	<p>Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione,</p>	<p>Dawkowanie: <u>WIL/MET/GLI</u> WIL: wildagliptyna w formie doustnej</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Doustna terapia lekami przeciwcukrzycowymi w stałej dawce w ciągu co najmniej 12 tygodni przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C; Redukcja poziomu HbA1C

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
2012) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi Zaślepienie: metoda podwójnego zaślepienia Skala Jadad: 4/5 Klasyfikacja AOTM: II A Liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (40 ośrodków) Hipoteza badawcza: superiority WIL 50 mg stosowanej dwa razy dziennie w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do leczenia metforminą oraz glimepirydem	stosowano 2 razy dziennie w dawce 50 mg, przed jedzeniem GLI: glimepiryd stosowany doustnie w dawce 2 i 4 mg MET: metformina w dawce ≥ 1500 mg (stosowana dotychczas dawka miała zostać utrzymana), stosowano w formie specyficznej dla danego kraju <u>PL/MET/GLI</u> PL: placebo w formie doustnej stosowano 2 razy dziennie, przed jedzeniem GLI: glimepiryd stosowany doustnie w dawce 2 i 4 mg MET: metformina w dawce ≥ 1500 mg (stosowana dotychczas dawka miała zostać utrzymana), stosowano w formie specyficznej dla danego kraju Okres leczenia: 24 tygodnie	pacjentów do badania. W skład akceptowanej terapii przeciwcukrzycowej wchodziły: monoterapia metforminą w dawce wynoszącej ≥ 1500 mg lub metforminą w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, tiazolidynodionem lub glinidami, gdy podczas: -Monoterapii HbA1C wynosi $\geq 8,5\%$ i $\leq 11\%$; -Terapii dwulekowej HbA1C wynosi $\geq 7,5\%$ i $\leq 11\%$; <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 i ≤ 73 r.ż. na pierwszej wizycie; • HbA1C wynosi $\geq 7,5\%$ i $\leq 11\%$ na 105 wizycie; • BMI w przedziale ≥ 22 i ≤ 45 kg/m² na pierwszej wizycie; • Od pacjentów, którzy nie byli już leczeni glimepirydem wymagano zgody na leczenie niniejszym lekiem; • Kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję; • Wyrażenie zgody na kontynuację aktualnej diety/ ćwiczeń fizycznych podczas trwania badania, chyba że zostaną odpowiednio poinstruowani przez lekarzy uczestniczących w badaniu; Kryteria wykluczenia (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> • FGP ≥ 270 mg/DI ($\geq 15,0$ mmol/L) na pierwszej wizycie oraz na wizycie 105; • Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią; • Stosowanie innych niż metformina, sulfonilomocznik oraz tiazolidynodion oraz glinidy leków przeciwcukrzycowych w ciągu 12 tygodni; • Klinicznie istotne nieprawidłowości w stężeniu TSH na pierwszej wizycie; • Istotne klinicznie zaburzenia czynności nerek potwierdzone stężeniem kreatyniny na pierwszej oraz 105 wizycie wynoszące: $\geq 1,5$ mg/dL (132 μmol/L) w przypadku mężczyzn i $\geq 1,4$ mg/dL (123 μmol/L) w przypadku kobiet; • Podwyższone stężenie trójglicerydów > 500 mg/dL ($> 5,62$ mmol/L) na pierwszej wizycie, potwierdzone na podstawie powtórnego pomiaru wykonanego w ciągu 3 dni; • ALT i/lub AST 2-krotnie przekraczający górną granicę normy na pierwszej oraz 105 wizycie, potwierdzony na podstawie powtórnego pomiaru wykonanego w ciągu 3 dni; • Poziom bilirubiny całkowitej 2-krotnie przekraczający górną granicę normy i/lub bilirubiny bezpośredniej powyżej górnej granicy normy na 1 i 105 wizycie, potwierdzony na podstawie powtórnego pomiaru wykonanego w ciągu 3 	wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$; <ul style="list-style-type: none"> • Redukcja poziomu HbA1C wynoszącego wyjściowo $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$; • Redukcja poziomu HbA1C wynoszącego wyjściowo $> 6,5\%$; • Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; • Zgony; • Rezygnacje z badania; • Poważne działania niepożądane; • Działania niepożądane zgodnie z SOC; • Najczęściej występujące działania niepożądane; • Inne istotne wyniki badań.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			dni; Pozytywny wynik testu na obecność antygenu HbsAg na 1 wizycie; Liczebność grup: WIL/MET/GLI (n=158) PL/MET/GLI (n=160)	
Russell-Jones 2009 Źródło finansowania: Novo Nordisk A/S	Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi Zaślepienie: Brak zaślepienia w grupie insuliny glarginy. W grupie stosującej glimepiryd, metforminę i placebo tylko podawanie placebo było zaślepienie. Skala Jadad: 3/5 Klasyfikacja AOTM: IIA Liczba ośrodków: 107 ośrodków (rozmieszczonych w 17 krajach) Hipoteza badawcza: superiority insuliny glarginy w porównaniu z placebo, jako terapii dodanych do leczenia metforminą oraz glimepirydem	Dawkowanie: <u>GLARG/MET/GLI</u> GLARG: insulina glargine (dawka dostosowywana w oparciu o poziom FPG; średnia dawka wynosiła 24 IU/d)*; GLI: glimepiryd w dawce 4 mg/d; MET: metformina w dawce 2000 mg/d <u>PL/MET/GLI</u> PL: placebo; GLI: glimepiryd w dawce 4 mg/d; MET: metformina w dawce 2000 mg/d Okres leczenia: 26 tygodni	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Osoby w wieku 18 - 80 lat; Cukrzyca typu 2; Leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (94%-95% w terapii skojarzonej) w ciągu co najmniej 3 miesięcy przed skryningiem; Poziom HbA1c od 7% do 10% (7,5%-10% w przypadku monoterapii OHA); BMI ≤ 45 kg/m²; Pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie insuliny w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia w chorobach współistniejących); Upośledzenie czynności nerek lub wątroby; Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa; Retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki; Nadciśnienie (≥ 180/100 mmHg); Choroba nowotworowa; Ciąża; Nawracające epizody hipoglikemii; Seropozytywny wynik dla antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; Stosowanie jakichkolwiek leków (za wyjątkiem OHA), które mogą wpłynąć na poziom glukozy we krwi Liczebność grup: GLARG/MET/GLI (n=234) PL/MET/GLI (n=115)	<ul style="list-style-type: none"> Poprawa kontroli glikemicznej mierzona poziomem HbA1c; Redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) < 7%) po 26 tyg. Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG; Poprawa kontroli glikemii mierzonej PPG (stężenie glukozy po posiłku); Zmiana masy ciała; Hipoglikemia; Badania laboratoryjne i parametry życiowe; Zmiany aktywności komórek beta; Ocena parametrów związanych z ciśnieniem krwi oraz tętno (skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi, częstotliwość tętna) Zgony; Rezygnacje z badania ogółem; Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych; Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia; Działania niepożądane ogółem; Poważne działania niepożądane; Działania niepożądane związane z układem trawiennym.

Tabela 19. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie					
	CLAF237A2308		Filozof 2010	Garber 2008	NCT 01233622)	Russell-Jones 2009
	Ferrannini 2009	Matthews 2010				
Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; Średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia - analiza w podgrupach z uwzględnieniem wyjściowego poziomu HbA1C 	Średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; Średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia - analiza w podgrupach z uwzględnieniem wyjściowego poziomu HbA1C 	Średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej	Średnia procentowa zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia w populacji FAS i PPA.	Średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 26 tyg. leczenia
Redukcja poziomu HbA1C	Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA1C < 7% po 52 tyg. leczenia;	Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA1C < 7% oraz ≤ 6,5% po 104 tyg. leczenia.	Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA1C < 7% i < 6,5% po 52 tyg. leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA1C < 7% po 24 tyg. leczenia Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA1C o ≥ 0,7% po 24 tyg. leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA1C < 7% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej ≥ 7%; Redukcji poziomu HbA1C < 7% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej ≥ 7% i ≤ 8%; Redukcji poziomu HbA1C ≤ 6,5% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej > 6,5% 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba i odsetek pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia osiągnęli poziom HbA1c poniżej 7%. Liczba i odsetek pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia osiągnęli poziom HbA1c poniżej 6,5%.
Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG	Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia.	Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia.	Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia.	Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia	Średnia zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia.	-

Punkt końcowy	Badanie					
	CLAF237A2308		Filozof 2010	Garber 2008	NCT 01233622)	Russell-Jones 2009
	Ferrannini 2009	Matthews 2010				
Masa ciała	Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia.	Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia.	Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia.	Średnia zmiana masy ciała w porównaniu do wartości wyjściowych po 24 tyg. leczenia	Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 24 tyg. leczenia.	Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 26 tyg. leczenia.
Profil lipidowy	Procentowa średni zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach lipidowych na czczo.	Procentowa średni zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w parametrach lipidowych na czczo.	-	Autorzy oceniali średnia procentową zmianę poziomu lipidów na czczo po zakończeniu leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej.	-	-
Hipoglikemia	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił przynajmniej 1 epizod hipoglikemii po 52 tyg. leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił przynajmniej 1 epizod hipoglikemii po 104 tyg. leczenia; Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem, łagodna, umiarkowana, ciężka. 	Liczby odnotowanych epizodów hipoglikemii po 52 tyg. leczenia.	Liczby i odsetki pacjentów, u których podczas 24-tygodniowego okresu leczenia wystąpiła hipoglikemia.	Liczby i odsetki pacjentów, u których podczas 24-tygodniowego okresu leczenia wystąpiła hipoglikemia.	Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania obserwacji klinicznej doszło do wystąpienia epizodów hipoglikemii (FPG < 3,1 mmol/l)
Insulinooporność	-	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poziomu insuliny na czczo względem wartości wyjściowej po 104 tyg. leczenia; Średni wskaźnik HOMA-IR 	<ul style="list-style-type: none"> Średnia zmiana poziomu insuliny na czczo względem wartości wyjściowej po 52 tyg. leczenia; Średni wskaźnik HOMA-IR 	-	-	-

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza podstawowa – porównanie bezpośrednie:

- Badanie CLAF237A2308: publikacja Ferrannini 2009 i Matthews 2010 (wildagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina) – randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi i podwójnym zaślepieniem. Próba miała na celu wykazanie, że leczenie eksperymentalne (wildagliptyna + metformina) jest nie gorsze (non-inferiority) niż leczenie standardowe (glimepiryd + metformina). Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach, okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie (Ferrannini 2009) i 104 tygodnie (Matthews 2010). Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, uzyskało maksymalną liczbę 5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez firmę Novartis Pharmaceuticals.
- Badanie Filozof 2010: (wildagliptyna + metformina vs gliklazyd + metformin) – randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi i podwójnym zaślepieniem. Próba miała na celu wykazanie, że leczenie eksperymentalne (wildagliptyna + metformina) jest nie gorsze (non-inferiority) niż leczenie standardowe (gliklazyd + metformina). Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach (220 ośrodków), okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie. Badanie charakteryzowało się dobrą jakością, uzyskało liczbę 4/5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez firmę Novartis Pharmaceuticals.
- Badanie Garber 2008: (wildagliptyna + glimepiryd vs placebo + glimepiryd) – randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi i podwójnym zaślepieniem. Próba miała na celu wykazanie wyższości (superiority) leczenia eksperymentalnego (wildagliptyna + glimepiryd) nad leczeniem standardowym (placebo + glimepiryd). Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach (114 ośrodków), okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Badanie charakteryzowało się dobrą jakością, uzyskało liczbę 4/5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez firmę Novartis Pharmaceuticals.
- Badanie NCT 01233622: poster Lukashovich 2012 (wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd) – randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi i podwójnym zaślepieniem. Próba miała na celu wykazanie wyższości (superiority) leczenia eksperymentalnego (wildagliptyna + metformina + glimepiryd) nad leczeniem standardowym (placebo + metformina + glimepiryd). Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach (40 ośrodków), okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Badanie charakteryzowało się dobrą jakością, uzyskało liczbę 4/5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez firmę Novartis Pharma.

Analiza dodatkowa – porównanie pośrednie metodą Buchera:

- Badanie NCT 01233622 (wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd) – opisane powyżej.
- Badanie Russell-Jones 2009: (insulina glargine + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd) – randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi, brak zaślepienia w grupie insuliny glarginy. Próba miała na celu wykazanie wyższości (superiority) leczenia eksperymentalnego (insulina glargine + metformina + glimepiryd) nad leczeniem standardowym (placebo + metformina + glimepiryd). Badanie było prowadzone w wielu ośrodkach (107 ośrodków), okres obserwacji wyniósł 26 tygodni. Badanie charakteryzowało się dość dobrą jakością, uzyskało liczbę 3/5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez firmę Novo Nordisk A/S.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków dochodzono do konsensusu.

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano iloraz szans (OR, odds ratio) – jako podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji, a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry względne: ryzyko względne (RR, risk ratio, relative risk) lub korzyść względną (RB, relative benefit).

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru number needed to treat (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– number needed to harm.

Analizę wyników dla zdarzeń rzadkich wykonano metodą Peto oraz Mantela-Haenszla.

W wyniku braku badań bezpośrednich porównujących wildagliptynę z insulinoterapią – porównanie wildagliptyny z insulinoterapią wykonano metodą pośrednią przez wspólny komparator (schemat: metformina + pochodna sulfonilomocznika + placebo), wykorzystując metodę Buchera.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono 4 badania typu *head-to-head* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej:

- **CLAF237A2308 (Ferrannini 2009, Matthews 2010)**: porównanie WIL/MET vs GLI/MET
- **Filozof 2010**: porównanie WIL/MET vs GLK/MET
- **Garber 2008**: porównanie WIL/GLI vs PL/GLI
- **NCT 01233622**: porównanie WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI.

Nie odnaleziono badań *head to head* porównujących wildagliptynę stosowaną w ocenianych schematach z insulinoterapią (insulina w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika oraz łącznie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Autorzy opracowania przeprowadzili analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną. W tym celu przeprowadzono kolejne wyszukiwanie celem odnalezienia badań pierwotnych z insulinoterapią.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedynie 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy pośredniej: *Russell-Jones 2009*. Próba kliniczna **Russell-Jones 2009** porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutytu vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glibepirydem). Jedynie dla terapii trójlekowej (WIL/MET/GLI) będzie możliwe porównanie z insulinoterapią (GLARG/MET/GLI) przez wspólną grupę referencyjną PL/MET/GLI.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

PORÓWNIANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne z grupami równoległymi, w których porównano efektywność kliniczną wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z:

- glibepirydem stosowanym w skojarzeniu z metforminą (**CLAF237A2308: publikacje Ferrannini 2009, Matthews 2010**);
- gliklazydem stosowanym w skojarzeniu z metforminą (**Filozof 2010**).

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *CLAF237A2308* interwencję alternatywną dla skojarzenia WIL/MET stanowił glibepiryd (GLI) stosowany w skojarzeniu z metforminą (MET), natomiast w badaniu *Filozof 2010* interwencję alternatywną stanowił gliklazyd (GLK) stosowany w skojarzeniu z metforminą.

Do badania *CLAF237A2308* odnaleziono trzy opisujące go publikacje: *Ferrannini 2009* (52-tygodni leczenia (*interim analyses*)), *Matthews 2010* (104- tygodni leczenia, *Ahren 2010* (*final analyses* do badania *Ferrannini 2009*.) Okres leczenia w badaniu *Filozof 2010* wynosi 52 tygodnie.

- **Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glibepiryd w skojarzeniu z metforminą**

Analiza częściowa dla 52 tygodni leczenia (*interim analyses*)- Ferrannini 2009

Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA_{1c}

Średnią redukcję poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej zaobserwowano zarówno w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (-0,44), jak i wśród pacjentów otrzymujących glibepiryd (-0,53). Różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,09 (95% CI: 0,03; 0,15)- wynik istotny statystycznie na korzyść glibepirydu. W związku z faktem, iż górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian nie przekracza wartości *margin* (< 0,3%), możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. A zatem terapia wildagliptyną podawaną w skojarzeniu z metforminą jest nie gorsza od terapii glibepirydem w skojarzeniu z metforminą.

Tabela 20. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C- różnica średnich zmian

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA1C, % (SD)	Średnia zmiana HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)*	Różnica średnich zmian* (95% CI)
WIL/MET	1118	7,31 (0,64)	-0,44 (0,67)	0,09 (0,03; 0,15)
GLI/MET	1072	7,30 (0,65)	-0,53 (0,65)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Redukcja HbA1C po 52 tygodniach leczenia

W przypadku pacjentów z wyjściowym HbA1C > 8% w obu grupach terapeutycznych wartości redukcji HbA1C były do siebie zbliżone. Różnica średnich zmian wynosi 0,03 (95% CI: -0,18; 0,24) - wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 21. Redukcja HbA1C < 7% u pacjentów z wyjściowym HbA1C > 8%- różnica średnich zmian

Interwencja	N	Wartość wyjściowa HbA1C, %	Średnia zmiana HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
WIL/MET	149	> 8%	-0,92 (0,98)	0,03 (-0,18; 0,24)
GLI/MET	169		-0,95 (0,91)	

Odsetki pacjentów, u których poziom HbA1C po 52 tyg. badania wyniósł < 7% były do siebie zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Iloraz szans wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej < 7% w 52 tyg. wynosi 0,94 (95% CI: 0,77; 1,16) - wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 22. Redukcja HbA1C < 7% (populacja ogółem)

Interwencja	N	N (%)	OR (95% CI)
WIL/MET	789	427* (54,1)	0,94 (0,77; 1,16)
GLI/MET	748	415* (55,5)	

*Pacjenci z wyjściowym HbA1c >7%

Odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA1C bez hipoglikemii był wyższy w grupie wildagliptyny w porównaniu do glimepirydu. Iloraz szans wynosi 0,88 (95% CI: 0,76; 1,02), oznacza to, że szansa wystąpienia redukcji hipoglikemii < 7% bez odnotowanej hipoglikemii w grupie wildagliptyny stanowi 88% tej szansy w grupie glimepirydu- wynik pograniczu istotności statystycznej.

Tabela 23. Redukcja HbA1C < 7% bez odnotowanej hipoglikemii

Interwencja	N	N (%)	OR (95% CI)
WIL/MET	1396	711* (50,9)	0,88 (0,76; 1,02)
GLI/MET	1393	754* (44,3)	

Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG

W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poziomu FPG. Obliczone różnice średnich zmian zarówno dla populacji ITT jak i PP wynoszą odpowiednio: 0,13 (95% CI: -0,04; 0,30) oraz 0,13 (95% CI: -0,06; 0,32)- wyniki nieistotne statystycznie.

Tabela 24. Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG- różnica średnich zmian

Rodzaj analizy	Interwencja	N*	Średnia wartość wyjściowa FPG mmol/l (SD)	Średnia zmiana FPG [^] , mmol/l (SD)*	Różnica średnich zmian (95% CI)
ITT	WIL/MET	1396	9,16 (2,29)	-1,01 (2,24)	0,13 (-0,04; 0,30)
	GLI/MET	1393	9,16 (2,23)	-1,14 (2,24)	
PP*	WIL/MET	1118	9,16 (2,29)	-1,01 (2,24)	0,13 (-0,06; 0,32)
	GLI/MET	1072	9,16 (2,23)	-1,14 (2,24)	

[^] Względem wartości wyjściowej

* Dane zaczerpnięte z prezentacji Roma 2008 EASD

Masa ciała

W grupie wildagliptyny wystąpiła redukcja masy ciała (-0,23) kg, z kolei w grupie pacjentów, którym podawano glimepiryd odnotowano wzrost masy ciała o (1, 56) kg. Różnice średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET w analizie ITT oraz PP wynoszą odpowiednio: -1,79 (95% CI: -2,11; -1,47) oraz -1,79 (95%CI: -2,15; -1,54)- wyniki znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 25. Masa ciała- różnica średnich zmian

Rodzaj analizy	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa masy ciała, kg	Średnia zmiana [^] , kg (SD)*	Różnica średnich zmian* (95% CI)
ITT	WIL/MET	1396	89,01	-0,23 (4,11)	-1,79 (-2,11;-1,47)
	GLI/MET	1393	88,62	1,56 (4,48)	
PP**	WIL/MET	1118	89,01	-0,23 (4,11)	-1,79 (-2,15;-1,54)
	GLI/MET	1072	88,62	1,56 (4,48)	

[^]Względem wartości wyjściowej

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

** Dane zaczerpnięte z prezentacji Roma 2008 EASD

Profil lipidowy

Wyjściowe poziomy lipidów na czczo zarówno w grupie wildagliptyny jak i glimepirydu były do siebie zbliżone. Po 52 tyg. badania w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę (< 10%) w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej. Należy jednak podkreślić, iż jedynie w grupie wildagliptyny w przypadku trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, non-HDL oraz VLDL cholesterolu odnotowano znamienne statystycznie redukcje względem wartości wyjściowej na poziomie istotności $p < 0,001$.

Hipoglikemia

Hipoglikemia występowała 10-krotnie częściej w grupie pacjentów leczonych glimepirydem (16,2%) w porównaniu do grupy wildagliptyny (1,7%). Iloraz szans wystąpienia przynajmniej 1 epizodu hipoglikemii dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,09 (95% CI: 0,05; 0,14) oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 9% tej szansy w grupie glimepirydu- wynik znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 26. Hipoglikemia

Interwencja	N	N (%)	OR (95% CI)
WIL/MET	1389	23 (1,7)	0,09 (0,05; 0,14)
GLI/MET	1383	224 (16,2)	

Analiza dla 104 tygodni leczenia (*final analyses*)- Matthews 2010

Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C

Średnią redukcję poziomu HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej zaobserwowano w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą jak i wśród pacjentów otrzymujących glimepiryd zarówno w populacji *efficacy* jak i *per-protocol*. Różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET dla populacji PP oraz PE wynosi odpowiednio: 0,08 (95% CI: -0,01; 0,16) oraz 0,10 (0,04; 0,16)- wyniki znamienne statystycznie w przypadku populacji *efficacy* na korzyść glimepirydu, natomiast w populacji PP uzyskane wyniki nie wykazały istotności statystycznej.

Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian zarówno dla populacji PP oraz populacji *efficacy* nie przekracza wartości margin (< 0,3%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. A zatem 104-tygodniowa terapia wildagliptyna podawaną w skojarzeniu z metforminą jest nie gorsza od terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą.

Dodatkowo, w obu porównywanych grupach terapeutycznych (WIL/MET vs WIL/GLI) odnotowano wyższą redukcję HbA1C u pacjentów ≥ 65 roku życia w porównaniu z pacjentami < 65 roku życia ($p < 0,005$ w porównaniu z grupą pacjentów < 65 lat). Dodatkowo autorzy badania Matthews 2010 ocenili średnią redukcję poziomu HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej w zależności od BMI pacjentów (BMI < 30 kg/m² oraz BMI ≥ 30 kg/m²). W subpopulacji pacjentów z BMI < 30 kg/m² oraz BMI ≥ 30 kg/m² zaobserwowano, że w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą odnotowano większą redukcję poziomu HbA1C po 104 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej niż w grupie pacjentów przyjmujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą. W obu porównywanych grupach terapeutycznych (WIL/MET vs WIL/GLI) odnotowano wyższą redukcję HbA1C u pacjentów ≥ 65 roku życia w porównaniu z pacjentami < 65 roku życia ($p < 0,005$ w porównaniu z grupą pacjentów < 65 lat). Dodatkowo autorzy badania ocenili średnią redukcję poziomu HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej w zależności od BMI pacjentów (BMI < 30 kg/m² oraz BMI ≥ 30 kg/m²). W subpopulacji pacjentów z BMI < 30 kg/m² oraz BMI ≥ 30 kg/m² zaobserwowano, że w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą odnotowano większą redukcję poziomu HbA1C po 104 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej niż w grupie pacjentów przyjmujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

Tabela 27. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C- różnica średnich zmian

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA1C, % (SD)	Średnia zmiana HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
Populacja per-protocol (PP)				
WIL/MET	1050	7,32 (0,65)	-0,06 (0,97)	0,08 (-0,01; 0,16)
GLI/MET	1008	7,32 (0,63)	-0,14 (0,95)	
Populacja efficacy (PE)				
WIL/MET	1518	7,31 (0,78)	-0,03 (0,78)	0,10 (0,04; 0,16)
GLI/MET	1476	7,31 (0,77)	-0,13 (0,77)	

Redukcja HbA1C (analiza w podgrupach)

W analizie PE największą redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej odnotowano w grupie pacjentów z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$ zarówno w grupie leczonej WIL/MET oraz GLI/MET. Obliczone ilorazy szans wystąpienia poziomu HbA1c $< 7\%$ oraz $\leq 6,5\%$ w populacji *efficacy* wynoszą odpowiednio: 0,89 (95% CI: 0,74; 1,07) oraz 0,88 (95% CI: 0,74; 1,06)- wyniki nieistotne statystycznie. W przypadku populacji *per-protocol* również największą redukcję hemoglobiny glikowanej w 104 tyg. badania odnotowano w grupie pacjentów z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$ zarówno w grupie otrzymującej WIL/MET jak i w grupie GLI/MET. Obliczone ilorazy szans wystąpienia poziomu HbA1c $< 7\%$ oraz $\leq 6,5\%$ w populacji PP wynoszą odpowiednio: 0,94 (95% CI: 0,76; 1,18) i 0,90 (95% CI: 0,72; 1,11)- wyniki nieistotne statystycznie (Tabela 28).

Tabela 28. Redukcja HbA1C (analiza w podgrupach)

Wyjściowe HbA1C	Interwencja	N	N (%)	OR (95% CI)
Populacja per-protocol (PP)				
$\geq 7\%$	WIL/MET	734	271 (36,9)	0,94 (0,76; 1,18)
	GLI/MET	692	265 (38,3)	
$> 6,5\%$	WIL/MET	975	231 (23,7)	0,90 (0,72; 1,11)
	GLI/MET	948	244 (25,7)	
Populacja <i>efficacy</i> (PE)*				
$\geq 7\%$	WIL/MET	1036	361 (34,8)	0,89 (0,74; 1,07)
	GLI/MET	980	368 (37,6)	
$> 6,5\%$	WIL/MET	1377	304 (22,1)	0,88 (0,74; 1,06)
	GLI/MET	1347	327 (24,3)	

*Dane zaczerpnięte z protokołu CLAF237A2308 nadesłanego przez Firmę Zlecającą [data on file];

PP – populacja *per-protocol*

PE – populacja *efficacy*

Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano redukcję poziomu FPG po 104 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej (populacja PP jak i PE). Różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET dla populacji PE wynosi: 0,17 (95% CI: 0,03; 0,31)- wynik znamieny statystycznie na korzyść glimepirydu. Natomiast różnica średnich zmian dla populacji PP wynosi 0,16 (95% CI: -0,01; 0,33)- wynik nieistotny statystycznie. Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian dla populacji PP oraz PE nie przekracza wartości margin ($< 0,6\%$), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*.

Tabela 29. Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG- różnica średnich zmian

Rodzaj analizy	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa FPG, mmol/L (SD)*	Średnia zmiana FPG w porównaniu do wartości wyjściowej, mmol/L (SD)*	Różnica średnich zmian (95% CI)*
Populacja per-protocol (PP)					
ITT	WIL/MET	1048	9,12 (1,94)	-0,54 (1,94)	0,16 (-0,01; 0,33)
	GLI/MET	1009	9,16 (2,22)	-0,70 (1,91)	
Populacja <i>efficacy</i> (PE)					
PP**	WIL/MET	1524	9,15 (2,34)	-0,47 (1,95)	0,17 (0,03; 0,31)
	GLI/MET	1491	9,18 (2,32)	-0,64 (1,93)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

PP – populacja *per-protocol*

PE – populacja *efficacy*

Masa ciała

W grupie wildagliptyny wystąpiła redukcja masy ciała o -0,26 kg, z kolei w grupie pacjentów, którym podawano glimepiryd odnotowano wzrost masy ciała o 1,19 kg. Różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi -1,45 (95% CI: -1,76; -1,14)- wynik znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 30. Masa ciała- różnica średnich zmian

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa masy ciała, kg	Średnia zmiana, kg (SD)*	Różnica średnich zmian (95% CI)
WIL/MET	1539	89,42 (18,0)	-0,26 (4,32)	-1,45 (-1,76; -1,14)
GLI/MET	1520	88,76 (17,9)	1,19 (4,29)	

Profil lipidowy

Autorzy protokołu CLAF237A2308 podają informację, iż wyjściowe poziomy lipidów na czczo zarówno w grupie wildagliptyny jak i glimepirydu były do siebie zbliżone. Po 104 tygodniach leczenia znamienne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji uzyskano w ocenie trójglicerydów ($p = 0,039$),

cholesterolu całkowitego ($p < 0,001$) oraz cholesterolu non-HDL ($p < 0,001$). Procentowe różnice średnich zmian wynoszą odpowiednio: -3,43 (95% CI: -6,68; -0,18) dla trójglicerydów, -2,41 (95% CI: -3,55; -1,27) dla cholesterolu całkowitego oraz -3,29 (95% CI: -4,86; -1,73) dla cholesterolu non-HDL. Wyniki prezentowanego badania sugerują, że u chorych z cukrzycą typu 2, u których glikemia była niewystarczająco kontrolowana pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy kombinacja wildagliptyny i metforminy jest terapią skutecznie wpływającą na profil lipidowy. W przypadku pozostałych parametrów lipidowych nie uzyskano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Hipoglikemia

Iloraz szans wystąpienia przynajmniej 1 przypadku hipoglikemii dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynosi 0,10 (95% CI: 0,07; 0,15) oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 10% tej szansy w grupie glimepirydu- wynik znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 31. Hipoglikemia

Interwencja	N	N (%)	OR (95% CI)
WIL/MET	1553	35 (2,3)	0,10 (0,07; 0,15)
GLI/MET	1546	281 (18,2)	

Epizody hipoglikemii ogółem występowały o wiele częściej w grupie pacjentów leczonych glimepirydem (54,2%) w porównaniu do grupy wildagliptyny (3,8%). W przypadku hipoglikemii ciężkiej nie odnotowano żadnych przypadków w grupie interwencji, natomiast w grupie lezonej GLI/MET zaobserwowano hipoglikemię ciężką u 15 osób. Ilorazy szans wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem, łagodniej, umiarkowanej dla porównania WIL/MET vs GLI/MET wynoszą odpowiednio: 0,03 (95% CI: 0,02; 0,04); 0,05 (95% CI: 0,03; 0,06); 0,04 (95% CI: 0,02; 0,08); oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianych punktów końcowych (hipoglikemia ogółem, łagodna, umiarkowana) w grupie wildagliptyny stanowi odpowiednio: 3%; 5% oraz 4% tej szansy w grupie glimepirydu- wyniki znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony iloraz szans wystąpienia epizodów hipoglikemii ciężkiej dla porównania WIL/MET vs GLI/MET jest równy 0,03 (95% CI: 0,0; 0,28), oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie WIL/MET stanowi 13% tej szansy w grupie otrzymującej GLI/MET- wynik znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 32. Epizody hipoglikemii

Hipoglikemia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Ogółem	WIL/MET	1553	59 (3,8)	0,03 (0,02; 0,04)
	GLI/MET	1546	838 (54,2)	
Łagodna	WIL/MET	1553	50 (3,22)	0,05 (0,03; 0,06)
	GLI/MET	1546	634 (41,1)	
Umiarkowana	WIL/MET	1553	9 (0,58)	0,04 (0,02; 0,08)
	GLI/MET	1546	189 (12,2)	
Ciężka	WIL/MET	1553	0 (0,0)	0,03 (0,00; 0,28)*
	GLI/MET	1546	15 (0,98)	

* Obliczono metodą Mantela-Heanszla z korektą (M-H*)

Zmiany aktywności komórek beta (stosunek proinsuliny do insuliny na czczo)

Wskaźnik stężenia proinsuliny do insuliny na czczo obniżył się istotnie więcej w grupie ocenianej interwencji (-0,1) w porównaniu do grupy kontrolnej (-0,0) po 104 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych- wynik znamieny statystycznie na korzyść wildagliptyny ($p = 0,001$). A zatem, przy zastosowaniu WIL/MET zmniejsza się udział proinsuliny w sekrecji komórki beta, co może świadczyć o poprawie funkcji komórek beta.

Tabela 33. Zmiany aktywności komórek beta

Parametr	Interwencja	Skorygowana średnia zmiana ocenianego wskaźnika względem wartości wyjściowych (SE)*	p
Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo	WIL/MET	-0,1 (0,0)	p = 0,001
	GLI/MET	-0,0 (0,0)	

*Wyniki zawarte w publikacji Matthews 2010 oraz Ahren 2010

Insulinooporność

Większy wzrost w ocenie HOMA-IR oraz większą średnią zmianę poziomu insuliny na czczo zaobserwowano w grupie kontrolnej- wyniki istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Tabela 34. Insulinooporność

Parametr	Interwencja	Skorygowana średnia zmiana ocenianego wskaźnika względem wartości wyjściowych (SE)*	p
----------	-------------	---	---

Insulina na czczo	WIL/MET	5,7 (1,6) pmol/l	p < 0,001
	GLI/MET	15,2 (1,6) pmol/l	
Wskaźnik HOMA-IR	WIL/MET	0,11 (0,10)	p < 0,001
	GLI/MET	0,63 (0,10)	

*Wyniki zawarte w publikacji *Matthews 2010* oraz *Ahren 2010*

Poposiłkowe stężenie: glukozy, insuliny, glukagonu, peptydu glukagonopodobnego, ISR-G

Po 104 tygodniach leczenia:

- w obu porównywanych grupach (WIL/MET vs GLI/MET) odnotowano zbliżoną redukcję poposiłkowego stężenia glukozy;
- w grupie GLI/MET odnotowano znamienne większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej względem grupy WIL/MET (p = 0,017);
- w grupie ocenianej interwencji odnotowano istotny spadek poposiłkowego stężenia glukagonu, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowany wzrost tego parametru (wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami, p < 0,001);
- w grupie WIL/MET odnotowano znamienne większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagonopodobnego (GLP-1) względem grupy GLI/MET (p < 0,001);
- w obu porównywanych grupach (WIL/MET vs GLI/MET) odnotowano wzrost parametru ISR-G (p = 0,022);
- nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w ocenie wskaźnika określającego poposiłkowe stężenie insuliny do glukagonu (p = 0,62).

Hipoglikemizujący efekt wildagliptyny ujawnia się dzięki podwyższeniu wydzielania insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa wskutek przedłużonego działania podwyższonego 2–3 krotnie poziomu GLP-1. Podwyższony poziom insuliny występuje przy wildagliptynie zarówno na czczo, jak i szczególnie po posiłkach. Zwyżce poziomu GLP-1, oprócz wzrostu insulinemii, towarzyszy spadek stężenia glukagonu. Należy też dodać, że przy stosowaniu tego leku zmniejsza się udział proinsuliny w sekrecji komórki beta, co może świadczyć o poprawie funkcji komórek beta. Wildagliptyna wywiera efekt obniżający glikemię poposiłkową, ale także obniża glikemię na czczo. Tłumaczone to jest obniżeniem stężenia glukagonu i zmniejszeniem wątrobowej produkcji glukozy.

Tabela 35. Poposiłkowe stężenie: glukozy, insuliny, glukagonu, peptydu glukagonopodobnego, ISR-G

Poposiłkowe stężenie (AUC 0-2h):	Interwencja	Średnia zmiana ocenianego parametru względem wartości wyjściowych (SE)*	p
Glukozy	WIL/MET	-1,7 mmol·h-1·1-1	-
	GLI/MET	-2,1 mmol·h-1·1-1	
Insuliny	WIL/MET	33 (18) pmol·h-1·1-1	p = 0,017
	GLI/MET	91 (19) pmol·h-1·1-1	
Glukagonu	WIL/MET	-3,4 (1,6) pmol·h-1·1-1	p < 0,001
	GLI/MET	3,8 (1,7) pmol·h-1·1-1	
GLP-1	WIL/MET	18,8 (1,8) pmol·h-1·1-1	p < 0,001
	GLI/MET	1,6 (1,7) pmol·h-1·1-1	
ISR-G	WIL/MET	1,6 (0,9) pmol/min/m2/mmol/l	p = 0,022
	GLI/MET	4,3 (0,9) pmol/min/m2/mmol/l	
Insuliny/ glukagonu	WIL/MET	-1,1 (9,3) pmolinsulin/pmolglukagon	p = 0,62
	GLI/MET	-7,3 (9,8) pmolinsulin/pmolglukagon	

*Wyniki zawarte w publikacji *Matthews 2010* oraz *Ahren 2010*

ISR-G- *insulin secretory rate relative to glucose*

Terapia przy udziale wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą skutecznie obniża glikemię poposiłkową, świadcząc o poprawie komórek beta w porównaniu do grupy kontrolnej.

- **Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs gliklazyd w skojarzeniu z metforminą- *Filozof 2010***

Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C

Średnią redukcję poziomu HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej zaobserwowano zarówno w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (-0,81%), jak i wśród pacjentów otrzymujących gliklazyd (-0,85%). Różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET vs GLK/MET wynosi 0,04 (95% CI: -0,13; 0,21)- wynik nieistotny statystycznie.

Górna granica przedziału dla różnicy średnich zmian nie przekracza wartości *margin* (< 0,4%), stąd możemy wnioskować o spełnieniu hipotezy *non-inferiority*. W związku z faktem, iż przedział ufności dla różnicy średnich zmian między porównywanymi terapiami (WIL/MET vs GLK/MET) mieści się w założonym marginesie dla hipotezy *non-inferiority*, można stwierdzić, że terapia wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą jest nie gorsza w redukcji HbA1c niż terapia gliklazydem w skojarzeniu z metforminą.

Tabela 36. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C- różnica średnich zmian

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA1C, % (SD)	Średnia zmiana HbA1C, % (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
WIL/MET	386	8,5 (1,0)	-0,81 (1,18)	0,04 (-0,13; 0,21)
GLK/MET	393	8,5 (1,0)	-0,85 (1,19)	

Redukcja HbA1C po 52 tygodniach leczenia

Odsetki pacjentów, u których poziom HbA_{1c} po 52 tyg. badania został zredukowany do poziomu poniżej 7% rozłożyły się równomiernie w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Iloraz szans wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej < 7% w 52 tyg. wynosi 1,12 (95% CI: 0,81; 1,53)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA1C < 7% po 52 tyg. leczenia.

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/MET	386	123* (31,9)	1,12 (0,81; 1,53)
GLK/MET	393	116* (29,6)	

Odsetki pacjentów, u których poziom HbA_{1c} po 52 tyg. badania został zredukowany do poziomu ≤ 6,5% były wyższe w grupie komparatora (21,1%) w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (15,4%). Iloraz szans wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej ≤ 6,5% w 52 tyg. wynosi 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie WIL/GLK stanowi 67% analogicznej szansy w grupie GLK/MET. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności można wnioskować o braku istotności klinicznej.

Tabela 38. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA1C ≤ 6,5% po 52 tyg. leczenia

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/MET	386	59* (15,4)	0,67 (0,46; 0,99)
GLK/MET	393	83* (21,1)	

Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo)

W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poziomu FPG. Obliczona różnica średnich zmian dla populacji PP wynosi 0,21 (95% CI: -0,18; 0,60)- wynik nieistotny statystycznie. W badaniu *Filozof 2010* spełniona została hipoteza *non-inferiority* dla omawianego punktu końcowego FPG, zatem wildagliptyna podawana w skojarzeniu z metforminą jest terapią nie gorszą niż terapia gliklazydu w skojarzeniu z metforminą.

Tabela 39. Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo)- różnica średnich zmian

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa FPG mmol/l (SD)	Średnia zmiana FPG, mmol/l (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
WIL/MET	386	10,8 (2,8)	-1,31 (2,75*)	0,21 (-0,18; 0,60)
GLK/MET	393	10,6 (2,8)	-1,52 (2,78*)	

Masa ciała

W grupie wildagliptyny wystąpił mniejszy przyrost masy ciała (+0,08 kg) w porównaniu do grupy GLK/MET, w którym odnotowano wzrost masy ciała o 1,36 kg. Brak danych liczbowych (brak SD) uniemożliwił przeprowadzenia dalszych obliczeń statystycznych. Autorzy badania *Filozof 2010* stwierdzają, iż pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi odnotowano istotnie statystyczną ($p < 0,001$) zmianę masy ciała po 52 tyg. leczenia, na korzyść interwencji ocenianej.

Tabela 40. Masa ciała

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa masy ciała, kg	Średnia zmiana masy ciała, kg	p
WIL/MET	513	85,7 (16,6)	0,08	p < 0,001
GLK/MET	494	84,2 (17,9)	1,36	

Hipoglikemia

W grupie ocenianej interwencji odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii (6 zdarzeń) w porównaniu do grupy kontrolnej (11 zdarzeń).

Tabela 41. Hipoglikemia

Interwencja	N	Liczba zdarzeń
WIL/MET	510	6
GLK/MET	493	11

Zmiany aktywności komórek beta (stężenie proinsuliny na czczo, stosunek proinsuliny do insuliny)

Dla rocznego okresu leczenia w grupie ocenianej interwencji odnotowano statystycznie istotny spadek stężenia proinsuliny na czczo w porównaniu do wzrostu tego parametru w grupie kontrolnej. Różnice

między porównywanymi grupami wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$). Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo był znacząco niższy w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Różnice między porównywanymi grupami wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$). A zatem, u chorych na cukrzycę typu 2 wildagliptyna znacząco poprawia markery czynności komórek β oraz stosunek proinsuliny do insuliny.

Tabela 42. Zmiany aktywności komórek beta (stężenie proinsuliny na czczo, stosunek proinsuliny do insuliny)

Parametr	Interwencja	Średnia zmiana ocenianego wskaźnika względem wartości wyjściowych	p
Stężenie proinsuliny na czczo	WIL/MET	-5,98 pmol/l	p < 0,001
	GLK/MET	2,03 pmol/l	
Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo	WIL/MET	-0,11	p < 0,001
	GLK/MET	-0,03	

Insulinooporność

W grupie ocenianej interwencji zaobserwowano spadek stężenia insuliny na czczo w porównaniu do wzrostu tego parametru w grupie GLK/MET. Różnice między porównywanymi grupami (WIL/MET vs GLK/MET) wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$). Natomiast dla żadnego okresu leczenia w obu porównywanych grupach odnotowano obniżenie się wskaźnika HOMA-IR. W grupie WIL/GLK (-0,67) zaobserwowano większy spadek omawianego parametru w porównaniu do grupy kontrolnej (-0,11). A zatem można stwierdzić, iż wildagliptyna znacząco poprawia markery czynności komórek beta.

Tabela 43. Insulinooporność

Parametr	Interwencja	Średnia zmiana ocenianego wskaźnika względem wartości wyjściowych	p
Stężenie proinsuliny na czczo	WIL/MET	-2,08 pmol/l	p < 0,001
	GLK/MET	+10,2 pmol/l	
Stosunek proinsuliny do insuliny na czczo	WIL/MET	-0,67	p = 0,016
	GLK/MET	-0,11	

PORÓWNIANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z GLIMEPIRYDEM

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia **Garber 2008**. Badanie bezpośrednio porównuje efektywność wildagliptyny z placebo w skojarzeniu z glimepirydem w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA_{1c} (hemoglobina glikowana)

Średnia zmiana poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej w grupie leczonej wildagliptyną w skojarzeniu z glimepirydem uległa redukcji o -0,58%, z kolei w grupie poddanej terapii placebo w skojarzeniu z glimepirydem wzrosła ona o 0,07%. Różnica średnich zmian dla porównania WIL/GLI vs PL/GLI wynosi -0,65 (95% CI: -0,91; -0,39)- wynik znamienny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (Tabela 44).

Tabela 44. Poprawa kontroli glikemii mierzonej HbA_{1c} (hemoglobina glikowana)- różnica średnich zmian

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA _{1c} , % (SD)	Średnia skorygowana zmiana HbA _{1c} względem wartości wyjściowej, % (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
WIL/GLI	132	8,5 (0,9)	-0,58 (1,15)	-0,65 (-0,91; -0,39)
PL/GLI	144	8,5 (1,0)	0,07 (1,08)	

Średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowej –subpopulacja osób ≥ 65 r.ż.

Średnia zmiana HbA_{1c} względem wartości wyjściowych, w grupie osób leczonych wildagliptyną, w okresie 24. tygodni była większa w subpopulacji osób starszych (≥ 65 r.ż.) w porównaniu do grupy pacjentów poniżej 65 roku życia. Różnicę tę zaobserwowano pomimo niższych wartości wyjściowych ocenianego parametru w grupie osób w podeszłym wieku. Średnia skorygowana zmiana HbA_{1c} w grupie pacjentów ≥ 65 r.ż. leczonych wildagliptyną wyniosła -0,7 \pm 0,6% (wartość SD oszacowano na podstawie dostępnych danych) i była wyższa niż w populacji ogółem (-0,58 \pm 1,15%).

Redukcja HbA_{1c} po 24 tygodniach leczenia

W grupie wildagliptyny odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} < 7% był znacznie wyższy w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo i wyniósł 21,2% vs 12,0%. Iloraz szans wynosi 2,01 (95% CI: 1,00; 4,14), co oznacza, że szansa wystąpienia redukcji HbA_{1c} < 7% po 24

tygodniach leczenia jest 2 razy większa w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w porównaniu do placebo- Wynik na granicy istotności statystycznej na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA1C < 7% po 24 tyg. leczenia

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/GLI	132	28* (21,2)	2,01 (1,00; 4,14)
PL/GLI	144	17* (12,0)	

Odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA1C o $\geq 0,7\%$ po 24 tygodniach leczenia był ponad dwukrotnie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących wildagliptynę w porównaniu do grupy leczonej placebo. Iloraz szans wynosi 3,67 (95% CI: 2,08; 6,53), oznacza to, iż szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA1C o $\geq 0,7\%$ jest 3,67 razy większa w grupie przyjmującej wildagliptynę w porównaniu do placebo- wynik znamieny statystycznie na korzyść grupy przyjmującej wildagliptynę.

Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA1C $\geq 0,7\%$ po 24 tyg. leczenia

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/GLI	132	62* (47,0)	3,67 (2,08; 6,53)
PL/GLI	144	28* (19,4)	

Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (stężenie glukozy na czczo)

Średnia zmiana poziomu glukozy na czczo w porównaniu do parametru wyjściowego była większa w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę. W grupie tej uzyskano redukcję stężenia FPG o 0,3 mmol/l. Z kolei w grupie pacjentów otrzymujących placebo zaobserwowano wzrost poziomu glukozy na czczo względem pomiaru wyjściowego o 0,2 mmol/l. Różnica średnich zmian FPG po 24 tyg. leczenia w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania WIL/GLI z PL/GLI wynosi -0,5 mmol/l (95% CI: -1,06; 0,06)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 47. Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (stężenie glukozy na czczo)

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa FPG, mmol/l (SD)	Średnia skorygowana zmiana FPG względem wartości wyjściowej, mmol/l (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
WIL/GLI	132	10,5 (3,0)	-0,3 (2,30)	-0,5 (-1,06; 0,06)
PL/GLI	144	10,3 (2,9)	0,2 (2,40)	

Masa ciała

Średnia zmiana masy ciała po 24 tyg. badania względem wartości wyjściowej zmniejszyła się zarówno w grupie poddanej terapii wildagliptyną (-0,1 kg), jak i w grupie pacjentów poddanych interwencji placebo (-0,4 kg). Obliczona różnica średnich zmian masy ciała dla porównania WIL/GLI vs PL/GLI wynosi 0,3 kg (95% CI: -0,53; 1,13)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 48. Masa ciała- różnica średnich zmian

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa masy ciała, kg (SD)	Średnia skorygowana zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej, kg (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
WIL/GLI	132	91,5 (1,6)	-0,1 (3,45)	0,3 (-0,53; 1,13)
PL/GLI	144	89,4 (1,6)	-0,4 (3,6)	

Hipoglikemia

Na podstawie danych zawartych w tabeli można stwierdzić, iż ten punkt końcowy występował bardzo rzadko. Odsetek pacjentów, u których odnotowano hipoglikemię był zbliżony pomiędzy grupami. Iloraz szans wystąpienia hipoglikemii wynosi 2,08 (95% CI: 0,11; 123,60)- wynik nieistotny statystycznie. Należy podkreślić, iż w omawianej próbie klinicznej w grupie PL/GLI u jednego pacjenta wystąpiła hipoglikemia ciężka, sklasyfikowana jako poważne działanie niepożądane.

Tabela 49. Hipoglikemia

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/GLI	170	2 (1,2)	2,08 (0,11; 123,60) [^]
PL/GLI	176	1 (0,6)	

[^] Obliczone metodą Mantela-Haenszla bez korekty

Zmiany aktywności komórek beta

Dla 24-tygodniowego okresu leczenia różnice pomiędzy porównywanymi grupami wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,024$). Stosowanie wildagliptyny w skojarzeniu z gimepirydem w sposób statystycznie istotny w porównaniu do PL/GLI poprawia funkcję komórek beta poprzez obniżenie wskaźnika proinsulina/insulina (brak szczegółowych danych w publikacji). U chorych na cukrzycę typu 2 podawanie wildagliptyny znacząco poprawia markery czynności komórek β .

Tabela 50. Zmiana aktywności komórek beta

Interwencja	N	Średnia wyjściowa wartość ISR-G, pmol/min/ m2/Mm (SD)	Średnia zmiana ocenianego wskaźnika między grupami względem wartości wyjściowych, pmol/min/ m2/Mm (SD)	p
WIL/GLI	132	17,5 (1,3)	4,1 (1,8)	0,024
PL/GLI	144	19,7 (1,3)		

Profil lipidowy

Stężenia lipidów na czczo na początku badania były podobne w każdej grup. Zmiana stężenia lipidów w okresie 24 tygodni była minimalna (3%) we wszystkich ocenianych grupach. Około 1/3 pacjentów w każdej z grup otrzymywało leki obniżające poziom lipidów. Po uwzględnieniu tego czynnika, nie odnotowano znaczącej różnicy w stężeniu lipidów pomiędzy grupami.

Poziom glukozy po posiłku (PPG)

Różnica średnich zmian pomiędzy grupami w stężeniu glukozy poposiłkowej po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosi $-1,5 (\pm 0,5)$ - wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p=0,008$).

Tabela 51. Poziom glukozy po posiłku (PPG)

Interwencja	N	Średnia wyjściowa wartość PPG, mmol/l	Średnia zmiana ocenianego wskaźnika między grupami względem wartości wyjściowych (SD)	p
WIL/GLI	132	6,5	-1,5 (0,5),	0,008
PL/GLI	144	5,8		

PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ I GLIMEPIRYDEM

Odnaleziono jedno zakończone, wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi - **NCT 01233622**, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem (pochodną sulfonilomocznika) względem placebo u pacjentów, którzy nie uzyskali właściwej kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i glimepirydu.

Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C

Wśród pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI średnią redukcję poziomu HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej, zarówno w populacji FAS jak również PP. Różnica średnich zmian dla porównania WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI w populacji FAS oraz PPS wynosi kolejno $-0,76$ (95% CI: $-0,98$; $-0,53$) oraz $-0,80$ (95% CI: $-1,03$; $-0,57$)- wyniki istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną ($p < 0,001$).

Tabela 52. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA1C, % (SE)	Średnia zmiana HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SE)	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Full analysis set				
WIL/MET/GLI	152	8,75 (0,07)	-1,01 (0,09)	-0,76 (-0,98; -0,53); p < 0,001
PL/MET/GLI	160	8,80 (0,07)	-0,25 (0,09)	
Per protocol				
WIL/MET/GLI	144	8,78 (0,07)	-1,05 (0,09)	-0,80 (-1,03; -0,57) p < 0,001
PL/MET/GLI	155	8,79 (0,07)	-0,25 (0,09)	

Redukcja poziomu HbA1C po 24 tyg. leczenia

Obliczony iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA1C $< 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej $\geq 7\%$ wynosi 6,62 (95% CI: 3,01; 16,01), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną jest 6,62 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI- wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych PL/MET/GLI ($p < 0,001$).

Tabela 53. Redukcja poziomu HbA1C $< 7\%$ u pacjentów z wyjściowym HbA1C $\geq 7\%$

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/MET/GLI	152	43 (28,3)	6,62 (3,01; 16,01)
PL/MET/GLI	160	9 (5,6)	

Obliczony iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA1C $< 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$ wynosi 3,90 (95% CI: 1,16; 15,14), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną jest niemal 4-krotnie wyższa od

analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI- wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych WIL/MET/GLI ($p = 0,014$).

Tabela 54. Redukcja poziomu HbA1C < 7% u pacjentów z wyjściowym HbA1C $\geq 7\%$ i $\leq 8\%$

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/MET/GLI	44	17 (38,6)	3,90 (1,16; 15,14)
PL/MET/GLI	36	5 (13,9)	

Obliczony iloraz szans wystąpienia redukcji poziomu HbA1C $\leq 6,5\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej $> 6,5\%$ wynosi 11,97 (95% CI: 2,81; 106,86), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną jest niemal 12-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI- wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych WIL/MET/GLI ($p < 0,001$).

Tabela 55. Redukcja poziomu HbA1C $\leq 6,5\%$ u pacjentów z wyjściowym HbA1C $> 6,5\%$

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/MET/GLI	152	20 (13,2)	11,97 (2,81; 106,86)
PL/MET/GLI	160	2 (1,3)	

Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo)

Wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną odnotowano redukcję poziomu glukozy na czczo. Leczenie PL/MET/GLI związane było z nieznacznym wzrostem w zakresie ocenianego punktu końcowego. Różnica średnich zmian dotycząca poziomu glukozy na czczo w populacji FAS i PP wynosi kolejno: -1,13 (95% CI: -1,65; -0,60) i -1,24 (95% CI: -1,76; -0,72)- wyniki istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną ($p < 0,001$).

Tabela 56. Poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG (poziom glukozy na czczo)

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA1C, % (SE)	Średnia zmiana HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SE)	Różnica średnich zmian (95% CI), p
Full analysis set				
WIL/MET/GLI	152	9,34 (0,20)	-1,11 (0,21)	-1,13 (-1,65; -0,60); $p < 0,001$
PL/MET/GLI	160	9,52 (0,17)	0,02 (0,20)	
Per protocol				
WIL/MET/GLI	144	9,40 (0,20)	-1,22 (0,21)	-1,24 (-1,76; -0,72) $p < 0,001$
PL/MET/GLI	155	9,51 (0,17)	0,02 (0,20)	

Hipoglikemia

Częstość wystąpienia hipoglikemii były wyższe w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej. Obliczony iloraz szans wystąpienia hipoglikemii wynosi 2,81 (95% CI: 0,66; 16,70)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 57. Hipoglikemia

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
WIL/MET/GLI	157	8 (5,1)	2,81 (0,66; 16,70)
PL/MET/GLI	160	3 (1,9)	

Masa ciała

Autorzy badania NCT 01233622 nie zaobserwowali istotnych zmian w średniej zmianie masy ciała względem wartości wyjściowych po 24 tygodniach leczenia w obu analizowanych grupach terapeutycznych. W grupie WIL/MET/GLI masa ciała wynosiła na początku badania: 73,1 kg vs 73,7 kg po 24 tygodniach leczenia oraz w grupie PL/MET/GLI: 72,4 kg (wartość wyjściowa) vs 72,3 kg na koniec leczenia (dane z posteru *Lukashevich 2012*).

PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY Z INSULINOTERAPIĄ

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednich porównujących wildagliptynę z insulinoterapią. Porównanie wykonano, zatem metodą pośrednią przez wspólny komparator (schemat: metformina + pochodna sulfonilomocznika + placebo), wykorzystując metodę *Buchera*. Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby uwzględnione porównania bezpośrednie były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji. W tym celu wykonano najpierw analizę bezpośrednią insulinoterapii z placebo (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). Oceniano wyłącznie punkty końcowe odnalezione w badaniu NCT 01233622 włączonym do analizy głównej niniejszego raportu.

Bezpośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej insulinoterapii z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepirydem

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia (**Russell-Jones 2009**). Opracowanie to bezpośrednio porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutytu vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem). Należy podkreślić, iż możliwe było wyekstrahowanie danych dla ramienia placebo i insuliny. W badaniu tym testowano wyższą skuteczność (*superiority*) insuliny glargine w porównaniu z placebo. Okres leczenia w próbie klinicznej *Russell-Jones 2009* wynosił 26 tygodnie.

Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C

W trakcie 26 tyg. terapii zaobserwowano obniżenie poziomu HbA1c w obydwu grupach: w grupie GLARG/MET/GLI średnio o 1,09%, a w grupie PL/MET/GLI o 0,24%. Różnica średnich zmian w poziomie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w 26 tyg. leczenia w grupie pacjentów przyjmujących insulinę glargine w odniesieniu do grupy placebo wynosi -0,85 (95% CI: -1,14; -0,56)- wynik istotny statystycznie na korzyść terapii insuliną (Tabela 58).

Tabela 58. Poprawa kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1C

Interwencja	N	Średnia zmiana HbA1C w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*
GLARG/MET/GLI	232	-1,09 (1,37)	-0,85 (-1,14; -0,56)
PL/MET/GLI	114	-0,24 (1,17)	

Redukcja poziomu HbA1C po 26 tyg. leczenia

Redukcja HbA1c do poziomu poniżej 7% została zaobserwowana u 45,8% pacjentów leczonych glargine oraz u 15,5% pacjentów przyjmujących placebo. Iloraz szans wystąpienia poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) < 7% w grupie pacjentów otrzymujących insulinę glargine względem pacjentów przyjmujących placebo wynosi 4,49 (95% CI: 2,49; 8,38)- wynik istotny statystycznie. Oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie poddanej terapii glargine jest 4,49 razy większa od tej szansy w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 59. Redukcja poziomu HbA1C < 7%

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
GLARG/MET/GLI	232	106* (45,8)	4,49 (2,49; 8,38)
PL/MET/GLI	114	18* (15,5)	

Po 26 tygodniach leczenia, redukcję HbA1c do poziomu $\leq 6,5$ odnotowano u 23,6% pacjentów leczonych glargine oraz u 10,9% pacjentów przyjmujących placebo. Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 2,64 (95% CI: 1,32; 5,67)- wynik istotny statystycznie. Oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie poddanej terapii glargine jest 2,64 razy większa od tej szansy w grupie przyjmującej placebo.

Tabela 60. Redukcja poziomu HbA1C $\leq 6,5\%$

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
GLARG/MET/GLI	232	55* (23,6)	2,64 (1,32; 5,67)
PL/MET/GLI	114	12* (10,9)	

Hipoglikemia

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia jest wyższy w grupie stosującej glarginę w skojarzeniu z glimepirydem i metforminą (28,9%) niż odsetek w grupie leczonej PL/MET/GLI (16,7%). Iloraz szans wystąpienia hipoglikemii w grupie pacjentów otrzymujących glarginę względem pacjentów przyjmujących placebo (*Russell-Jones 2009*) wynosi 2,03 (95% CI: 1,12; 3,80)- wynik istotny statystycznie. Oznacza, że szansa wystąpienia hipoglikemii w grupie leczonej GLARG/MET/GLI jest 2,03 razy większa w porównaniu do grupy PL/MET/GLI.

Tabela 61. Hipoglikemia

Interwencja	N	n %	OR (95% CI)
GLARG/MET/GLI	232	67 (28,9)	2,03 (1,12; 3,80)
PL/MET/GLI	114	19 (16,7)	

Masa ciała

Stosowanie glarginy przez okres 26 tygodni spowodowało średni wzrost masy ciała o 1,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,42 kg. Różnica średnich zmian masy ciała w grupie pacjentów przyjmujących glarginę względem grupy przyjmującej placebo wynosi 2,02 (95% CI: 0,95; 3,09)- wynik istotny statystycznie na korzyść placebo.

Tabela 62. Masa ciała

Interwencja	N	Średnia zmiana masy ciała w kg (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
GLARG/MET/GLI	232	1,6 (5,03)	2,02 (0,95; 3,09)
PL/MET/GLI	114	-0,42 (4,16)	

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny z insulinoterapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd

Analizę efektywności omawianych interwencji przeprowadzono dwustopniowo: w pierwszej kolejności dokonano bezpośredniego porównania wildagliptyny z placebo (schematy podawane łącznie z metforminą i glimepirydem), na podstawie 1 badania z randomizacją (**NCT 01233622**) oraz insuliny glargine z placebo (schematy podawane łącznie z metforminą i glimepirydem), również na podstawie 1 badania z randomizacją (**Russell-Jones 2009**). Bazując na uzyskanych wynikach, przeprowadzono następnie pośrednią analizę porównawczą metodą Buchera. Okres leczenia w próbie klinicznej NCT 01233622 wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu Russell-Jones 2009 - 26 tygodni.

Skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla ciągłych parametrów oceny skuteczności tj. średniej zmiany poziomu HbA1C względem wartości wyjściowej po 24-26 tyg. leczenia.

Różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy pośrednio porównywaną wildagliptyną a insuliną glargine wynosi -0,09 (95% CI: -0,28; 0,46)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 63. Skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla ciągłych parametrów oceny skuteczności

Badanie	Interwencja	MD (95% CI) dla poprawy kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1c		Istotność statystyczna
		Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	-0,76 (-0,98; -0,53)*	0,09 (-0,28; 0,46)	NS
	PL/MET/GLI			
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	-0,85 (-1,14; -0,56)		
	PL/MET/GLI			

*Wynik dla populacji FAS

Skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla dychotomicznych parametrów oceny skuteczności

W wyniku przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej wildagliptyny względem insuliny glargine stosowanych w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (tj. glimepirydem) nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie analizowanych punktów końcowych. Ilorazy szans wystąpienia po zastosowanym leczeniu poziomu HbA1c < 7% oraz poziomu ≤ 6,5% w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine wynoszą odpowiednio: 1,47 (95% CI: 0,53; 4,14) oraz 4,53 (95% CI: 0,64; 32,18).

Nie stwierdzono również różnic pomiędzy porównywanymi grupami w szansie wystąpienia hipoglikemii. Obliczony w porównaniu pośrednim iloraz szans wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glargine wynosi 1,38 (95% CI: 0,25; 7,79)- wynik nieistotny statystycznie. Należy również podkreślić, iż jedynie u 1 pacjenta z grupy WIL/MET/GLI wystąpiła hipoglikemia ciężka (niezwiązana z zastosowanym leczeniem). W grupie insuliny glargine oraz w grupach referencyjnych placebo nie odnotowano wystąpienia hipoglikemii ciężkiej.

Tabela 64. Skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla dychotomicznych parametrów oceny skuteczności

Badanie	Interwencja	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
		Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
Redukcja poziomu HbA1C < 7%				
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	6,62 (3,01; 16,01)	1,47 (0,53; 4,14)	NS
	PL/MET/GLI			
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	4,49 (2,49; 8,38)		
	PL/MET/GLI			
Redukcja poziomu HbA1C ≤ 6,5%				
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	6,62 (3,01; 16,01)	1,47 (0,53; 4,14)	NS
	PL/MET/GLI			
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	4,49 (2,49; 8,38)		
	PL/MET/GLI			
Hipoglikemia				
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	2,81 (0,66; 16,70)	1,38 (0,25; 7,79)	NS
	PL/MET/GLI			
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	2,03 (1,12; 3,80)		
	PL/MET/GLI			

Zmiana masy ciała

Stosowanie wildagliptyny przez okres 24 tygodni spowodowało średni wzrost masy ciała o 0,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,1 kg. Natomiast stosowanie

glarginy przez okres 26 tygodni spowodowało średni wzrost masy ciała o 1,6 kg, natomiast w grupie pacjentów przyjmujących placebo odnotowano spadek średnio o 0,42 kg. A zatem można stwierdzić, iż stosowanie insuliny glargine powoduje większy wzrost masy ciała w porównaniu do terapii wildagliptyną.

Na podstawie przeprowadzonej pośredniej analizy dotyczącej oceny skuteczności stosowania wildagliptyny w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd) względem terapii trójskładnikowej z zastosowaniem insulinoterapii można wnioskować o podobnej skuteczności obu ocenianych terapii w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku zastosowania diety, ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnych tolerowalnych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych (metformina i pochodna sulfonilomocznika).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PORÓWNIANIE BEZPIECZEŃSTWA WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ

- Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs glimepiryd w skojarzeniu z metforminą

Analiza częściowa dla 52 tygodni leczenia (interim analyses)- badanie Ferrannini 2009

Ocena bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą została wykonana w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, rezygnację z powodu braku skuteczności leczenia, a także występowanie działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych oraz innych działań niepożądanych. W trakcie badania monitorowano wystąpienie wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych, a także badano ich związek ze stosowanymi lekami. Dodatkowo oceniano niektóre badania laboratoryjne oraz parametry życiowe.

Zgony i rezygnacja z badania

Odnutowano 2 przypadki **zgonu** w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną oraz 1 przypadek zgonu w grupie glimepirydu, które autorzy badania zaliczyli do sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych. Wśród pacjentów leczonych glimepirydem odnotowano dodatkowo 2 zgony z innej przyczyny. Autorzy badania stwierdzili, iż żaden ze zgonów nie był związany ze stosowanym leczeniem. Iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 0,67 (95% CI: 0,12; 3,86)- wynik nie jest znamieny statystycznie.

Częstość **rezygnacji ogółem** była wyższa w grupie pacjentów leczonych GLI/MET w porównaniu do WIL/MET. Iloraz szans wynosi 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94) oznacza to, iż szansa wystąpienia rezygnacji z badania ogółem w grupie wildagliptyny stanowi 77% tej szansy w grupie glimepirydu- wynik znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Częstość **rezygnacji z powodu działań niepożądanych** była większa w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w porównaniu do wildagliptyny (7,7% vs 4,8%). Jednak należy zaznaczyć, iż częstość rezygnacji z ww. powodu jest niska w obu analizowanych grupach terapeutycznych i nie przekracza 10%. Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 0,60 (95% CI: 0,44; 0,84), oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 60% analogicznej szansy w grupie glimepirydu- wynik znamieny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Odsetki pacjentów, którzy **zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności** były do siebie bardzo zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,13 (95% CI: 0,53; 2,44)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 65. Zgony, rezygnacja z badania

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
Zgony	WIL/MET	1389	2 (0,1)	0,67 (0,12; 3,86) [^]
	GLI/MET	1383	3 (0,2)	
Rezygnacja z badania ogółem	WIL/MET	1389	222 (15,9)	0,77 (0,63; 0,94)
	GLI/MET	1383	275 (19,7)	
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych	WIL/MET	1389	67 (4,8)	0,60 (0,44; 0,84)
	GLI/MET	1383	107 (7,7)	
Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia	WIL/MET	1389	17 (1,2)	1,13 (0,53; 2,44)
	GLI/MET	1383	15 (1,1)	

[^]Obliczono metodą Peto

Poważne działania niepożądane, DN ogółem, DN, związane z leczeniem

W grupie wildagliptyny odsetek pacjentów, u których wystąpiły **poważne działania niepożądane** był o 2,4% niższy w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii glimepirydem. Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania WIL/MET i GLI/MET wynosi 0,73 (95% CI: 0,55; 0,96),

oznacza to, iż szansa wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie wildagliptyny stanowi 73% tej szansy w grupie glimepirydu- wynik znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Częstość występowania **działań niepożądanych ogółem** była większa w grupie pacjentów leczonych glimepirydem i wyniosła 81,1% w porównaniu do grupy uczestników poddanych terapii wildagliptyną – 74,5%. Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej wildagliptyną w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących glimepiryd wynosi 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82), zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 68% analogicznej szansy w grupie glimepirydu- wynik znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły **działania niepożądane związane z leczeniem** był dwukrotnie wyższy w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą. Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego jest równy 0,38 (95% CI: 0,32; 0,46), zatem szansa wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie WIL/MET stanowi 38% tej szansy w grupie GLI/MET- wynik istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Tabela 66. Poważne działania niepożądane, DN ogółem, DN, związane z leczeniem

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Poważne działania niepożądane	WIL/MET	1389	99 (7,1)	0,73 (0,55; 0,96)
	GLI/MET	1383	132 (9,5)	
Działania niepożądane ogółem	WIL/MET	1389	1035 (74,5)	0,68 (0,57; 0,82)
	GLI/MET	1383	1121 (81,1)	
Działania niepożądane związane z leczeniem	WIL/MET	1389	244 (17,6)	0,38 (0,32; 0,46)
	GLI/MET	1383	494 (35,7)	

Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły **działania niepożądane CCV** w obu grupach były do siebie zbliżone. Iloraz szans wynosi 0,55 (95% CI: 0,28; 1,08) i jest nieistotny statystycznie.

Najczęściej odnotowywanymi w obu grupach terapeutycznych sercowo-naczyniowym i mózgowo-naczyniowym działaniami niepożądanymi były ostre objawy wieńcowe. Należy podkreślić, że w przypadku obwodowych chorób naczyniowych oraz zawału mięśnia sercowego nie odnotowano żadnego przypadku w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną. Omdlenie natomiast stwierdzono jedynie u 1 pacjenta z grupy wildagliptyny.

Iloraz szans dla punktu końcowego, jakim był zawał mięśnia sercowego wynosi 0,07 (95% CI: 0,00; 0,69), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 7% analogicznej szansy w grupie glimepirydu- wynik znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Tabela 67. Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane	WIL/MET	1389	12 (0,9)	0,55 (0,28; 1,08) [^]
	GLI/MET	1383	22 (1,6)	
Ostre objawy wieńcowe	WIL/MET	1389	5 (0,4)	0,71 (0,23; 2,21) [^]
	GLI/MET	1383	7 (0,5)	
Arytmia	WIL/MET	1389	3 (0,3)	0,60 (0,15; 2,42) [^]
	GLI/MET	1383	5 (0,4)	
Zastoinowa niewydolność krążenia	WIL/MET	1389	2 (0,1)	1,0 (0,14; 7,08) [^]
	GLI/MET	1383	2 (0,1)	
Obwodowe choroby naczyniowe	WIL/MET	1389	0 (0,0)	0,135 (0,003; 6,791) [^]
	GLI/MET	1383	1 (0,1)	
Zawał mięśnia sercowego	WIL/MET	1389	0 (0,0)	0,07 (0,00; 0,69)^{^^}
	GLI/MET	1383	7 (0,5)	
Omdlenia	WIL/MET	1389	1 (0,1)	7,36 (0,15; 370,78) [^]
	GLI/MET	1383	0 (0,0)	

[^] Obliczono metodą Peto

^{^^} Obliczono metodą M-H z korektą

Pozostałe działania niepożądane

Działania niepożądane tj.: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz nadmierne łaknienie znacznie częściej odnotowywano w grupie komparatora w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii wildagliptyną. Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odsetki w obu grupach były do siebie zbliżone.

W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem zawrotów głowy, zmęczenia, osłabienia, drżenia, nadmiernego pocenia oraz łaknienia (IS na korzyść ocenianej interwencji) nie uzyskano statystycznie znamienych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Tabela 68. Pozostałe działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	WIL/MET	1389	131 (9,4)	1,01 (0,78; 1,32)
	GLI/MET	1383	129 (9,3)	
Ból głowy	WIL/MET	1389	106 (7,6)	0,97 (0,72; 1,29)
	GLI/MET	1383	109 (7,9)	
Zawroty głowy	WIL/MET	1389	91 (6,6)	0,45 (0,34; 0,58)
	GLI/MET	1383	188 (13,6)	
Grypa	WIL/MET	1389	79 (5,7)	1,33 (0,93; 1,91)
	GLI/MET	1383	60 (4,3)	
Biegunka	WIL/MET	1389	76 (5,5)	1,07 (0,76; 1,51)
	GLI/MET	1383	71 (5,1)	
Ból pleców	WIL/MET	1389	75 (5,4)	1,05 (0,75; 1,49)
	GLI/MET	1383	71 (5,1)	
Zmęczenie	WIL/MET	1389	57 (4,1)	0,61 (0,43; 0,87)
	GLI/MET	1383	90 (6,5)	
Nudności	WIL/MET	1389	56 (4,0)	0,78 (0,53; 1,13)
	GLI/MET	1383	71 (5,1)	
Osłabienie	WIL/MET	1389	53 (3,8)	0,34 (0,24; 0,48)
	GLI/MET	1383	144 (10,4)	
Drżenie	WIL/MET	1389	52 (3,7)	0,16 (0,11; 0,21)
	GLI/MET	1383	276 (20,0)	
Nadmierne pocenie	WIL/MET	1389	46 (3,3)	0,16 (0,12; 0,23)
	GLI/MET	1383	240 (17,4)	
Nadmierne łaknienie	WIL/MET	1389	10 (0,7)	0,13 (0,06; 0,26)
	GLI/MET	1383	71 (5,1)	

Analiza dla 104 tygodni leczenia (final analyses)- badanie Matthews 2010

Ocena bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w długim okresie czasu (104 tygodnie) została przeprowadzona w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, rezygnację z powodu braku skuteczności leczenia, a także występowanie działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych oraz innych działań niepożądanych. W trakcie badania monitorowano wystąpienie wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych, a także badano ich związek ze stosowanymi lekami. Dodatkowo oceniano niektóre badania laboratoryjne oraz parametry życiowe. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione działania niepożądane określone jako TEAE (*treatment-emergent adverse events*) – działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia. Omawiane działania niepożądane pogrupowano zgodnie z systemem SOC (*System Organ Class*).

Zgony, rezygnacja z badania

W obu analizowanych grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpił **zgon** był zbliżony i kształtował się na niskim poziomie nieprzekraczającym 0,5%. Najczęstszą przyczyną zgonu wśród analizowanych pacjentów były sercowo-naczyniowe działania niepożądane (zawał mięśnia sercowego). Nie odnotowano przypadków zgonu, które mogłyby być związane z zastosowanym leczeniem. Iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 1,16 (95% CI: 0,39; 3,45)- wynik nie istotny statystycznie.

Częstość **rezygnacji ogółem** była wyższa w grupie pacjentów leczonych GLI/MET w porównaniu do WIL/MET. Iloraz szans wynosi 0,90 (95% CI: 0,78; 1,05)- wynik nie istotny statystycznie.

Odsetki pacjentów, którzy **zrezygnowali z badania z powodu działań niepożądanych** były większe w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w porównaniu do wildagliptyny (7,9% vs 10,3%). Iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 0,75 (95% CI: 0,58; 0,96). Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 75% analogicznej szansy w grupie glimepirydu- wynik istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Odsetki pacjentów, którzy **zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności** były do siebie bardzo zbliżone w obu grupach terapeutycznych (2,9% vs 3,0%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,97 (95% CI: 0,63; 1,51)- wynik nie istotny statystycznie.

Tabela 69. Zgony, rezygnacja z badania

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zgony	WIL/MET	1553	7 (0,5)	1,16 (0,39; 3,45)*
	GLI/MET	1546	6 (0,4)	
Rezygnacja z badania ogółem	WIL/MET	1562	568 (36,4)	0,90 (0,78; 1,05)
	GLI/MET	1556	603 (38,8)	
Rezygnacja z badania z powodu	WIL/MET	1562	123 (7,9)	0,75 (0,58; 0,96)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
działań niepożądanych	GLI/MET	1556	160 (10,3)	0,97 (0,63; 1,51)
Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia	WIL/MET	1562	45 (2,9)	
	GLI/MET	1556	46 (3,0)	

* Obliczono metodą Peto

Poważne działania niepożądane, DN ogółem, DN związane z leczeniem

W grupie wildagliptyny odsetek pacjentów, u których wystąpiły **poważne działania niepożądane** był o 1,2% niższy w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii glimepirydem.

Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych obserwowanych w grupie wildagliptyny zaliczono: zawał serca (12 pts z grupy WIL/MET vs 6 pts z grupy GLI/MET) oraz kamica żółciowa (10 pts z grupy WIL/MET vs 3 pts z grupy GLI/MET). Natomiast w grupie glimepirydu najczęściej obserwowano wystąpienie dusznicy bolesnej (12 pts w grupie GLI/MET vs 6 pts w grupie WIL/MET). Dodatkowo u 7 pacjentów z grupy wildagliptyny oraz u 3 pacjentów z grupy glimepirydu odnotowano wystąpienie raka piersi (5 przypadków raka piersi, 1 przypadek rak piersi *in situ* oraz 1 przypadek przerzutowego raka piersi) oraz po 4 pacjentów z każdej grupy terapeutycznej doświadczyło raka gruczołu krokowego (dane uwzględnione w protokole CLAF237A2308).

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania WIL/MET i GLI/MET wynosi 0,92 (95% CI: 0,75; 1,12)- wynik nieistotny statystycznie

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano 1 lub więcej **działań niepożądanych ogółem** w grupie wildagliptyny był mniejszy (83,1%) w porównaniu z grupą przyjmująca glimepiryd (86,4%).

Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej wildagliptyną w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących glimepiryd wynosi 0,78 (95% CI: 0,64; 0,95), zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 78% analogicznej szansy w grupie glimepirydu- wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły **działania niepożądane związane z leczeniem** był większy w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą (39,8%) w porównaniu do pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (20,7%).

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego jest równy 0,40 (95% CI: 0,34; 0,47), zatem szansa wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie WIL/MET stanowi 40% tej szansy w grupie GLI/MET. wynik istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Tabela 70. Poważne działania niepożądane, DN ogółem, DN, związane z leczeniem

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Poważne działania niepożądane	WIL/MET	1553	236 (15,2)	0,92 (0,75; 1,12)
	GLI/MET	1546	253 (16,4)	
Działania niepożądane ogółem	WIL/MET	1553	1291 (83,1)	0,78 (0,64; 0,95)
	GLI/MET	1546	1335 (86,4)	
Działania niepożądane związane z leczeniem	WIL/MET	1553	321 (20,7)	0,40 (0,34; 0,47)
	GLI/MET	1546	615 (39,8)	

Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne **działania niepożądane CCV** w obu grupach były do siebie zbliżone (3,8% vs 3,9%). Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 0,98 (95% CI: 0,67; 1,44)- wynik nieistotny statystycznie.

Najczęściej odnotowywanymi w obu grupach terapeutycznych sercowo-naczyniowym i mózgowo-naczyniowym działaniami niepożądanymi były ostre zespoły wieńcowe oraz arytmia. W przypadku pozostałych analizowanych działań niepożądanych CCV odsetki pacjentów w obu grupach nie przekroczyły 0,6%. Obliczone ilorazy szans dla wyżej wymienionych działań niepożądanych CCV podczas 104 tyg. leczenia nie wykazywały znamienności statystycznej.

Tabela 71. Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane	WIL/MET	1553	59 (3,8)	0,98 (0,67; 1,44)
	GLI/MET	1546	60 (3,9)	
Ostre objawy wieńcowe*	WIL/MET	1553	20 (1,3)	0,95 (0,49; 1,84)
	GLI/MET	1546	21 (1,4)	
Arytmia	WIL/MET	1553	16 (1,0)	0,88 (0,42; 1,84)
	GLI/MET	1546	18 (1,2)	
Zastoinowa niewydolność krążenia	WIL/MET	1553	6 (0,4)	1,19 (0,37; 3,90)#
	GLI/MET	1546	5 (0,3)	
Obwodowe choroby naczyniowe	WIL/MET	1553	4 (0,3)	1,33 (0,30; 5,84)#
	GLI/MET	1546	3 (0,2)	

Zawał mięśnia sercowego [^]	WIL/MET	1553	7 (0,5)	1,0 (0,35; 2,08)#
	GLI/MET	1546	7 (0,5)	
Omdlenia [^]	WIL/MET	1553	9 (0,6)	1,77 (0,62; 5,05)#
	GLI/MET	1546	5 (0,2)	
Przejściowy atak niedokrwienny mózgu	WIL/MET	1553	3 (0,2)	1,0 (0,20; 4,94)#
	GLI/MET	1546	3 (0,2)	

* Ostre zespoły wieńcowe, do których zaliczono: zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST oraz dusznica bolesna;

[^] W tabeli nie uwzględniono przypadków zgonów z powodu CCV (4 pts z grupy WIL/MET vs 2 pts z grupy GLI/MET), które zostały uwzględnione w punkcie końcowy: zgony;

OR obliczono metodą Peto

Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez niezależny komitet ds. Medycyny Wewnętrznej (IM, Internal Medicine)

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły **klinicznie istotne działania niepożądane IM** w obu grupach były większe w grupie WIL/MET (2,0%) w porównaniu do grupy GLI/MET (1,4%). Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 1,48 (95% CI: 0,82; 2,72) – wynik nieistotny statystycznie.

Do najczęściej obserwowanych klinicznie istotnych działań niepożądanych IM zaliczono: obrzęk naczyniowo–ruchowy oraz krwotok z układu pokarmowego. Ważna jest jednak kwestia, iż częstość wszystkich powyżej analizowanych klinicznie istotnych działań niepożądanych była niska i nie przekroczyła 0,8%. Obliczone ilorazy szans dla wyżej wymienionych działań niepożądanych IM w okresie trwania 104 tyg. leczenia nie wykazywały znamienności statystycznej.

Tabela 72. Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM	WIL/MET	1553	31 (2,0)	1,48 (0,82; 2,72)
	GLI/MET	1546	21 (1,4)	
Obrzęk naczyniowo-ruchowy	WIL/MET	1553	8 (0,5)	2,0 (0,63; 6,04) [^]
	GLI/MET	1546	4 (0,3)	
Krwotok żołądkowo–jeitowy	WIL/MET	1553	12 (0,8)	1,49 (0,62; 3,59) [^]
	GLI/MET	1546	8 (0,5)	
Obrzęk	WIL/MET	1553	1 (0,1)	1,0 (0,06 15,92) [^]
	GLI/MET	1546	1 (0,1)	
Pokrzywka	WIL/MET	1553	1 (0,1)	0,33 (0,006; 4,13) ^{^^}
	GLI/MET	1546	3 (0,2)	
Niewydolność nerek	WIL/MET	1553	4 (0,3)	1,94 (0,39; 9,63) [^]
	GLI/MET	1546	2 (0,1)	

[^]Obliczone metodą Peto; ^{^^}Obliczone metodą Mantela-Haenszla bez korekty.

Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane

Odsetki pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiły **pozostałe istotne klinicznie działania niepożądane** były wyższe w grupie przyjmującej GLI/MET (28,7%) w porównaniu do grupy otrzymującej WIL/MET (25,0%). Iloraz szans wystąpienia pozostałych istotnie klinicznych działań niepożądanych obliczony dla analizowanego badania (104 tyg.) w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę względem grupy pacjentów przyjmujących glimepiryd wynosi 0,83 (95% CI: 0,70; 0,98). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie wildagliptyny stanowi 83% analogicznej szansy w grupie glimepirydu- wynik znamienny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane najczęściej występowały w stopniu łagodnym (16,2% vs 17,9%) oraz umiarkowanym (8,0% vs 9,6%). Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane występujące w stopniu poważnym obserwowano rzadko oraz ich odsetek wynosi \leq 1,2%. Obliczone ilorazy szans dla analizowanych punktów końcowych dla długiego okresu obserwacji (104 tyg.) nie wykazywały istotności statystycznej.

Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane najczęściej występowały w obrębie układu mięśniowego (podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, mięśnioból, ból kończyn) oraz parestezje. Jedynie częstość występowania AEs związanych z obrzękiem była większa w grupie GLI/MET (5,4%) w porównaniu do grupy WIL/MET (3,1%). Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odsetki w obu grupach były do siebie zbliżone.

W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem działań niepożądanych związanych z obrzękiem nie uzyskano statystycznie znamiennych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Iloraz szans wystąpienia pozostałych klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z obrzękiem wynosi 0,57 (95% CI: 0,39; 0,83) oznacza to, że szansa wystąpienia tego działania niepożądane w grupie pacjentów leczonych przez okres 104 tygodni wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą stanowi 57% tej

szansy w grupie pacjentów poddanych terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą- wynik istotny statystycznie na korzyść wildagliptyny.

Tabela 73. Pozostałe istotne klinicznie działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Pozostałe klinicznie istotne działania niepożądane	WIL/MET	1553	388 (25,0)	0,83 (0,70; 0,98)
	GLI/MET	1546	443 (28,7)	
Według stopnia ciężkości				
Łagodnie	WIL/MET	1553	252 (16,2)	0,89 (0,73; 1,07)
	GLI/MET	1546	277 (17,9)	
Umiarkowane	WIL/MET	1553	125 (8,0)	0,83 (0,64; 1,07)
	GLI/MET	1546	148 (9,6)	
Poważne	WIL/MET	1553	11 (0,7)	0,61 (0,29; 1,27)*
	GLI/MET	1546	18 (1,2)	
Z wyszczególnieniem kategorii występowania				
AEs związane z obrzękiem (obrzęk obwodowy, obrzęk skórny etc.)	WIL/MET	1553	49 (3,1)	0,57 (0,39; 0,83)
	GLI/MET	1546	83 (5,4)	
AEs związane z zaburzeniami wątrobowymi	WIL/MET	1553	41 (2,6)	0,88 (0,56; 1,39)
	GLI/MET	1546	46 (2,9)	
AEs związane z układem mięśniowym	WIL/MET	1553	243 (15,6)	0,92 (0,76; 1,12)
	GLI/MET	1546	259 (16,7)	
AEs związane z parestezjami	WIL/MET	1553	115 (7,5)	0,89 (0,68; 1,17)
	GLI/MET	1546	127 (8,2)	
AEs związane ze skórą	WIL/MET	1553	21 (1,5)	0,91 (0,48; 1,72)
	GLI/MET	1546	23 (1,4)	
AEs związane z układem sercowo-naczyniowym	WIL/MET	1553	21 (1,4)	0,91 (0,50; 1,65)*
	GLI/MET	1546	23 (0,8)	

*Obliczone metodą Peto.

Pozostałe działania niepożądane

Działania niepożądane tj.: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie, obrzęk obwodowy oraz łaknienie znacznie częściej odnotowywano w grupie komparatora w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii wildagliptyną. Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odsetki w obu grupach były do siebie zbliżone.

W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem zawrotów głowy, zmęczenia, osłabienia, drżenia, nadmiernego pocenia, obrzęku obwodowego oraz łaknienia (IS na korzyść ocenianej interwencji) nie uzyskano statystycznie znamiennych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Tabela 74. Pozostałe działanie niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	WIL/MET	1553	229 (14,7)	1,10 (0,89; 1,35)
	GLI/MET	1546	210 (13,6)	
Ból głowy	WIL/MET	1553	149 (9,6)	1,05 (0,82; 1,35)
	GLI/MET	1546	142 (9,2)	
Ból pleców	WIL/MET	1553	146 (9,4)	0,99 (0,77; 1,27)
	GLI/MET	1546	147 (9,5)	
Zapalenie oskrzeli	WIL/MET	1553	141 (9,1)	1,27 (0,97; 1,65)
	GLI/MET	1546	113 (7,3)	
Zawroty głowy	WIL/MET	1553	128 (8,2)	0,47 (0,37; 0,60)
	GLI/MET	1546	247 (16,0)	
Ból stawów	WIL/MET	1553	121 (7,8)	1,27 (0,97; 1,65)
	GLI/MET	1546	97 (6,3)	
Grypa	WIL/MET	1553	118 (7,6)	1,20 (0,90; 1,60)
	GLI/MET	1546	99 (6,4)	
Biegunka	WIL/MET	1553	115 (7,4)	1,01 (0,77; 1,34)
	GLI/MET	1546	113 (7,3)	
Nadciśnienie	WIL/MET	1553	104 (6,7)	0,82 (0,62; 1,08)
	GLI/MET	1546	125 (8,1)	
Infekcje górnych dróg oddechowych	WIL/MET	1553	102 (6,6)	1,29 (0,94; 1,76)
	GLI/MET	1546	80 (5,2)	
Kaszel	WIL/MET	1553	96 (6,2)	1,15 (0,84; 1,57)
	GLI/MET	1546	84 (5,4)	
Ból kończyn	WIL/MET	1553	89 (5,7)	0,91 (0,67; 1,24)
	GLI/MET	1546	97 (6,3)	
Zmęczenie	WIL/MET	1553	84 (5,4)	0,66 (0,49; 0,89)

Artretyzm	GLI/MET	1546	123 (8,0)	1,22 (0,86; 1,73)
	WIL/MET	1553	80 (5,2)	
Osłabienie	GLI/MET	1546	66 (4,3)	0,39 (0,29; 0,52)
	WIL/MET	1553	77 (5,0)	
Nudności	GLI/MET	1546	181 (11,7)	0,80 (0,58; 1,11)
	WIL/MET	1553	76 (4,9)	
Drżenie	GLI/MET	1546	93 (6,0)	0,18 (0,14; 0,24)
	WIL/MET	1553	75 (4,8)	
Nadmierne pocenie	GLI/MET	1546	336 (21,7)	0,21 (0,15; 0,27)
	WIL/MET	1553	70 (4,5)	
Obrzęk obwodowy	GLI/MET	1546	289 (18,7)	0,57 (0,38; 0,84)
	WIL/MET	1553	45 (2,9)	
Łaknienie	GLI/MET	1546	77 (5,0)	0,16 (0,09; 0,29)
	WIL/MET	1553	14 (0,9)	
	GLI/MET	1546	81 (5,2)	

Badania laboratoryjne i parametry życiowe

W grupie pacjentów leczonych wildagliptyną oraz w grupie glimepirydu (oba leki podawane w skojarzeniu z metforminą) w wyniku zastosowanego leczenia (104 tyg.) nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w wartościach ciśnienia tętniczego krwi, parametrach biochemicznych, badaniach laboratoryjnych dotyczących analizy moczu.

• Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs gliklazyd w skojarzeniu z metforminą –badanie Filozof 2010

Ocena bezpieczeństwa stosowania terapii dwulekowej tj. wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą została przedstawiona w oparciu o takie punkty końcowe jak: zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, rezygnację z powodu braku skuteczności leczenia, a także występowanie: działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych istotnych klinicznie potwierdzonych przez *Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee*, istotnych klinicznie pokarmowych działań niepożądanych oraz innych działań niepożądanych.

Zgony, rezygnacja z badania

Odnotowano po jednym przypadku **zgonu** w grupie pacjentów poddanych terapii skojarzoną WIL/MET oraz w grupie GLK/MET. Oba przypadki zgonu uznane zostały za niemające związku z zastosowanym leczeniem. Iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 0,67 (95% CI: 0,12; 3,86)- wynik nie jest znamieny statystycznie.

Częstość **rezygnacji ogółem** była wyższa w grupie pacjentów leczonych WIL/MET (20,7%) w porównaniu do GLK/MET (16,6%). Iloraz szans wynosi 1,33 (95% CI: 0,94; 1,83) - wynik nie jest znamieny statystycznie.

Częstość **rezygnacji z powodu działań niepożądanych** była nieznacznie większa w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w porównaniu z gliklazydem (6,4% vs 4,5%). Jednak należy zaznaczyć, iż częstość rezygnacji z ww. powodu jest niska w obu analizowanych grupach terapeutycznych i nie przekracza 10%. Obliczony iloraz szans rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 1,48 (95% CI: 0,82; 2,70) - wynik nie jest znamieny statystycznie.

Odsetki pacjentów, którzy **zrezygnowali z leczenia z powodu braku skuteczności** były do siebie bardzo zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Iloraz szans wynosi 1,66 (95% CI: 0,79; 3,62)- wynik nie jest znamieny statystycznie.

Tabela 75. Zgony, rezygnacja z badania

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zgony	WIL/MET	513	1 (0,19)	0,96 (0,06; 15,42) [^]
	GLK/MET	494	1 (0,20)	
Rezygnacja z badania ogółem	WIL/MET	513	106 (20,7)	1,31 (0,94; 1,83)
	GLK/MET	494	82 (16,6)	
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych	WIL/MET	513	33 (6,4)	1,48 (0,82; 2,70)
	GLK/MET	494	22 (4,5)	
Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia	WIL/MET	513	22 (4,29)	1,66 (0,79; 3,62)
	GLK/MET	494	13 (2,63)	

[^]Obliczono metodą Peto

Poważne działania niepożądane, DN ogółem, DN, związane z leczeniem

W grupie WIL/MET (6,7%) odsetek pacjentów, u których wystąpiły **poważne działania niepożądane** był niższy w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapii GLK/MET (8,7%). Iloraz szans dla 52-tygodniowego okresu leczenia wynosi 0,75 (95% CI: 0,45; 1,22)- wynik nieistotny statystycznie (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Częstość występowania **działań niepożądanych ogółem** była zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej WIL/MET w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących GLK/MET wynosi 1,02 (95% CI: 0,79; 1,33)- wynik nieistotny statystycznie.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły **działania niepożądane związane z leczeniem** był wyższy w grupie pacjentów poddanych terapii glikazydem w skojarzeniu z metforminą (16,4%) w porównaniu do pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą (11,8%).

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego jest równy 0,68 (95% CI: 0,46; 0,99), zatem szansa wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie WIL/MET stanowi 68% tej szansy w grupie GLK/MET- wynik istotny statystycznie na korzyść WIL/MET.

Tabela 76. Poważne działania niepożądane, DN ogółem, DN, związane z leczeniem

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
Poważne działania niepożądane	WIL/MET	510	34* (6,7)	0,75 (0,45; 1,22)
	GLK/MET	493	43* (8,7)	
Działania niepożądane ogółem	WIL/MET	510	315* (61,8)	1,02 (0,79; 1,33)
	GLK/MET	493	302* (61,3)	
Działania niepożądane związane z leczeniem	WIL/MET	510	60* (11,8)	0,68 (0,46; 0,99)
	GLK/MET	493	81* (16,4)	

Klinicznie istotne DN potwierdzone przez Cardiovascular and Cerebrovascular Adjudication Committee (CCAC), klinicznie istotne pokarmowe DN.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły **istotne kliniczne działania niepożądane potwierdzone przez CCAC** były niższe w grupie ocenianej interwencji (1,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej GLK/MET (2,4%). Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 0,56 (95% CI: 0,18; 1,55)- wynik nieistotny statystycznie.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły **klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane** były zbliżone w obu porównywanych grupach (WIL/MET vs GLK/MET). Obliczony na podstawie danych zawartych w badaniu iloraz szans wynosi 0,72 (95% CI: 0,26; 3,20)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 77. Klinicznie istotne DN potwierdzone przez CCAC, klinicznie istotne pokarmowe DN

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez CCAC	WIL/MET	510	7 (1,4)	0,56 (0,18; 1,55)
	GLK/MET	493	12 (2,4)	
Klinicznie istotne pokarmowe działania niepożądane	WIL/MET	510	3 (0,6)	0,72 (0,16; 3,20)^
	GLK/MET	493	4 (0,8)	

^Obliczono metodą Peto

Pozostałe działania niepożądane

Działania niepożądane tj.: ból głowy, ból kończyn, astenia, zapalenie oskrzeli, zmęczenie, drżenie oraz nadmierne pocenie znacznie częściej odnotowywano w grupie komparatora (GLK/MET) w porównaniu do grupy pacjentów poddanych terapią WIL/MET. Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odsetki w obu grupach były do siebie zbliżone. W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem astenii, drżenia oraz nadmiernego pocenia (IS na korzyść ocenianej interwencji) nie uzyskano statystycznie znamienych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Tabela 78. Pozostałe działanie niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	WIL/MET	510	32 (6,3)	1,11 (0,64; 1,95)
	GLK/MET	493	28 (5,7)	
Nadciśnienie	WIL/MET	510	29 (5,7)	0,90 (0,51; 1,57)
	GLK/MET	493	31 (6,3)	
Biegunka	WIL/MET	510	26 (5,1)	0,93 (0,51; 1,68)
	GLK/MET	493	27 (5,5)	
Ból głowy	WIL/MET	510	16 (3,1)	0,54 (0,27; 1,05)
	GLK/MET	493	28 (5,7)	
Ból kończyn	WIL/MET	510	14 (2,7)	0,60 (0,28; 1,25)
	GLK/MET	493	22 (4,5)	
Astenia	WIL/MET	510	11 (2,2)	0,43 (0,19; 0,93)
	GLK/MET	493	24 (4,9)	
Zapalenie oskrzeli	WIL/MET	510	10 (2,0)	0,47 (0,20; 1,07)
	GLK/MET	493	20 (4,1)	

Zmęczenie	WIL/MET	510	10 (2,0)	0,47 (0,20; 1,07)
	GLK/MET	493	20 (4,1)	
Drżenie	WIL/MET	510	9 (1,8)	0,35 (0,14; 0,79)
	GLK/MET	493	24 (4,9)	
Nadmierne pocenie	WIL/MET	510	7 (1,4)	0,25 (0,09; 0,60)
	GLK/MET	493	26 (5,3)	

Badania laboratoryjne i parametry życiowe

Autorzy badania *Filozof 2010* nie zaobserwowali istotnych zmian w ocenie parametrów hematologicznych, biochemicznych oraz badania moczu po 52-tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (WIL/MET vs GLK/MET).

PORÓWNIANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z GLIMEPIRYDEM- badanie Garber 2008

Ocena bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z glimepirydem została wykonana w oparciu o takie punkty końcowe, jak: rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, rezygnacje z powodu braku skuteczności leczenia, a także występowanie działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych ogółem, hipoglikemii oraz innych działań niepożądanych. Dodatkowo oceniano niektóre badania laboratoryjne oraz parametry życiowe. Większość analizowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem ciężkości i nie miała związku z zastosowanym leczeniem.

Badania laboratoryjne i parametry życiowe

W próbie klinicznej *Garber 2008* analizowano zmiany w parametrach hematologicznych, biochemicznych, analizę moczu oraz zmiany w elektrokardiogramie. Autorzy publikacji *Garber 2008* podają informację, iż wyjściowe poziomy lipidów na czczo zarówno w grupie wildagliptyny jak i placebo były do siebie zbliżone. Po 24 tyg. badania w obu grupach odnotowano nieznaczny spadek ($\leq 3\%$) poziomu lipidów względem wartości wyjściowej. Należy zaznaczyć, że w obu grupach terapeutycznych 1/3 pacjentów przyjmowała w trakcie badania terapię obniżającą poziom lipidów. Autorzy eksperymentu nie wykazali znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku parametru lipidowego na czczo.

Nie zaobserwowano również znaczących zmian w parametrach biochemicznych, hematologicznych oraz w analizie moczu pomiędzy grupami względem wartości wyjściowych. Dwóch pacjentów w grupie poddanej terapii wildagliptyną doświadczyło znacznego wzrostu poziomu ALT oraz bilirubiny. Z kolei w grupie placebo u dwóch pacjentów odnotowano znaczący wzrost w poziomie ALT i AST.

Rezygnacja z badania

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość **rezygnacji ogółem** była wyższa w grupie pacjentów leczonych PL/GLI w porównaniu do WIL/GLI. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,50 (95% CI: 0,26; 0,97). Oznacza to, iż szansa wystąpienia rezygnacji z badania ogółem w grupie wildagliptyny stanowi 50% tej szansy w grupie placebo.- wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Częstość **rezygnacji z powodu działań niepożądanych** była zbliżona pomiędzy grupami. Obliczony iloraz szans rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi 2,22 (95% CI: 0,31; 24,84)- wynik nie istotny statystycznie.

W grupie PL/GLI odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu braku skuteczności leczenia był prawie 3-krotnie wyższy w porównaniu do grupy przyjmującej WIL/GLI. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,38 (95% CI: 0,12; 1,07)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 79. Rezygnacja z badania

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Rezygnacja z badania ogółem	WIL/GLI	132	19 (14,4)	0,50 (0,26; 0,97)
	PL/GLI	144	36 (25,0)	
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych	WIL/GLI	132	4 (3,0)	2,22 (0,31; 24,84)
	PL/GLI	144	2 (1,4)	
Rezygnacja z badania z powodu braku skuteczności leczenia	WIL/GLI	132	6 (4,5)	0,38 (0,12; 1,07)
	PL/GLI	144	16 (11,1)	

Poważne działania niepożądane, DN ogółem

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły **poważne działania niepożądane** był prawie dwukrotnie wyższy w grupie poddanej terapii placebo w porównaniu do pacjentów leczonych wildagliptyną. Obliczony na podstawie wyników badania iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych dla porównania WIL/GLI z PL/GLI wynosi 0,56 (95% CI: 0,15; 1,92)- wynik nieistotny statystycznie.

Częstość występowania **działań niepożądanych ogółem** była zbliżona w obu grupach terapeutycznych. Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie leczonej wildagliptyną w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo wynosi 1,13 (95% CI: 0,71; 1,81). -) - wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 80. Poważne działania niepożądane, DN ogółem

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Poważne działania niepożądane	WIL/GLI	170	5* (2,9)	0,56 (0,15; 1,92)
	PL/GLI	176	9* (5,1)	
Działania niepożądane ogółem	WIL/GLI	170	114 (67,1)	1,13 (0,71; 1,81)
	PL/GLI	176	113 (64,2)	

Pozostałe działania niepożądane

Działania niepożądane tj.: osłabienie, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, ból głowy, drżenie, nadmierne pocenie, zapalenie zatok, ból pleców, zmęczenie oraz hiperlipidemia występowały nieznacznie częściej w grupie pacjentów poddanych terapii wildagliptyną w porównaniu do placebo.

Z kolei w przypadku pozostałych działań niepożądanych odnotowano większy odsetek pacjentów w grupie leczonej placebo w połączeniu z glimepirydem.

W przypadku wszystkich analizowanych działań niepożądanych z wyłączeniem osłabienia, infekcji górnych dróg oddechowych (IS na korzyść komparatora) oraz bezsenności (IS na korzyść ocenianej interwencji) nie uzyskano statystycznie znamienych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Tabela 81. Pozostałe działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Osłabienie	WIL/GLI	170	14 (8,2)	3,86 (1,17; 16,38)
	PL/GLI	176	4 (2,3)	
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	WIL/GLI	170	8 (4,7)	2,12 (0,55; 9,80)
	PL/GLI	176	4 (2,3)	
Infekcje górnych dróg oddechowych	WIL/GLI	170	11 (6,5)	3,99 (1,03; 22,59)
	PL/GLI	176	3 (1,7)	
Zawroty głowy	WIL/GLI	170	15 (8,8)	2,34 (0,87; 6,94)
	PL/GLI	176	7 (4,0)	
Grypa	WIL/GLI	170	7 (4,1)	0,54 (0,18; 1,50)
	PL/GLI	176	13 (7,4)	
Ból głowy	WIL/GLI	170	7 (4,1)	1,85 (0,46; 8,75)
	PL/GLI	176	4 (2,3)	
Nudności	WIL/GLI	170	3 (1,8)	0,51 (0,08; 2,43)
	PL/GLI	176	6 (3,4)	
Drżenie	WIL/GLI	170	12 (7,1)	2,60 (0,83; 9,60)
	PL/GLI	176	5 (2,8)	
Biegunka	WIL/GLI	170	5 (2,9)	0,64 (0,16; 2,26)
	PL/GLI	176	8 (4,5)	
Nadmierne pocenie	WIL/GLI	170	7 (4,1)	1,85 (0,46; 8,75)
	PL/GLI	176	4 (2,3)	
Zapalenie zatok	WIL/GLI	170	8 (4,7)	1,69 (0,48; 6,69)
	PL/GLI	176	5 (2,8)	
Ból pleców	WIL/GLI	170	10 (5,9)	1,77 (0,57; 6,06)
	PL/GLI	176	6 (3,4)	
Ból kończyn	WIL/GLI	170	6 (3,5)	0,77 (0,21; 2,59)
	PL/GLI	176	8 (4,5)	
Bezsenność	WIL/GLI	170	1 (0,6)	0,12 (0,003; 0,95)
	PL/GLI	176	8 (4,5)	
Zaburzenia czucia	WIL/GLI	170	3 (1,8)	0,51 (0,08; 2,43)
	PL/GLI	176	6 (3,4)	
Zmęczenie	WIL/GLI	170	7 (4,1)	2,48 (0,55; 15,05)
	PL/GLI	176	3 (1,7)	
Wymioty	WIL/GLI	170	2 (1,2)	0,34 (0,03; 1,93)
	PL/GLI	176	6 (3,4)	
Hiperlipidemia	WIL/GLI	170	6 (3,5)	6,40 (0,76; 296,14)
	PL/GLI	176	1 (0,6)	

PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY W SKOJARZENIU Z METFORMINĄ I GLIMEPIRYDEM- badanie NCT 01233622

Autorzy badania NCT 01233622 analizowali bezpieczeństwo WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Rezygnacje z badania;
- Poważne działania niepożądane;
- Działania niepożądane zgodnie z SOC;
- Najczęściej występujące działania niepożądane;
- Inne istotne wyniki badań.

Okres leczenia (WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI) wyniósł 24 tygodnie.

Zgony, rezygnacja z badania, poważne działania niepożądane

Iloraz szans wystąpienia **zgonu** podczas leczenia wynosi 0,14 (95% CI: 0,003; 6,95), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną stanowi 14% analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI- wynik nieistotny statystycznie.

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia **rezygnacji z badania ogółem**, jak również rezygnacji z powodu działań niepożądanych. Obliczone ilorazy szans dla obu punktów końcowych są nieistotne statystycznie. Należy podkreślić, iż nie odnotowano rezygnacji z badania z powodu wystąpienia hipoglikemii.

Iloraz szans wystąpienia **poważnych działań niepożądanych** wynosi 1,54 (95% CI: 0,17; 18,64), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną stanowi 154% analogicznej szansy w grupie kontrolnej stosującej PL/MET/GLI- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 82. Zgony, rezygnacja z badania, poważne działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zgony	WIL/MET/GLI	157	0 (0)	0,14 (0,003;6,95) [^]
	PL/MET/GLI	160	1 (0,6)	
Rezygnacja z badania				
	Ogółem*	WIL/MET/GLI	158	14 (8,9)
	PL/MET/GLI	160	5 (3,1)	
Z powodu działań niepożądanych^^	WIL/MET/GLI	157	1 (0,6)	0,52 (0,05; 5,05) [^]
	PL/MET/GLI	160	2 (1,3)	
Poważne działania niepożądane	WIL/MET/GLI	157	3 (1,9)	1,54 (0,17; 18,64)
	PL/MET/GLI	160	2 (1,3)	

[^]OR obliczono metodą Peto

*Dane zaczerpnięte z protokołu zamieszczonego na stronie firmy Novartis [data on file];

^^Dane zaczerpnięte z posteru *Lukashevich 2012*

Działania niepożądane zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Układów i Narządów (System Organ Class- SOC)

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi obserwowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia działań niepożądanych – zaburzeń skórnych i związanych z tkanką podskórną [4,01 (95% CI: 1,38; 14,15)]. Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych PL/MET/GLI.

Tabela 83. Działania niepożądane zgodnie z SOC

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Działania niepożądane zgodnie z SOC (ogółem)	WIL/MET/GLI	157	79 (50,3)	1,12 (0,70; 1,78)
	PL/MET/GLI	160	76 (47,5)	
Krew i układ limfatyczny	WIL/MET/GLI	157	6 (3,8)	2,08 (0,43; 13,05)
	PL/MET/GLI	160	3 (1,9)	
Choroby serca	WIL/MET/GLI	157	3 (1,9)	1,54 (0,17; 18,64)
	PL/MET/GLI	160	2 (1,3)	
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	WIL/MET/GLI	157	0 (0,0)	0,34 (0; 39,75) [*]
	PL/MET/GLI	160	1 (0,6)	
Zaburzenia ze strony narządu wzroku	WIL/MET/GLI	157	1 (0,6)	0,52 (0,05; 5,05) ^{**}
	PL/MET/GLI	160	2 (1,3)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	WIL/MET/GLI	157	16 (10,2)	1,90 (0,76; 4,60)
	PL/MET/GLI	160	9 (5,6)	
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	WIL/MET/GLI	157	17 (10,8)	1,82 (0,76; 4,60)
	PL/MET/GLI	160	10 (6,3)	

Zaburzenia wątrobowe	WIL/MET/GLI	157	2 (1,3)	0,40 (0,04; 2,50)
	PL/MET/GLI	160	5 (3,1)	
Infekcje i zakażenia	WIL/MET/GLI	157	30 (19,1)	0,88 (0,49; 1,57)
	PL/MET/GLI	160	34 (21,3)	
Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	WIL/MET/GLI	157	2 (1,3)	0,50 (0,05; 3,58)
	PL/MET/GLI	160	4 (2,5)	
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	WIL/MET/GLI	157	3 (1,9)	3,10 (0,24; 163,61)*
	PL/MET/GLI	160	1 (0,6)	
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	WIL/MET/GLI	157	15 (9,6)	1,77 (0,70; 4,74)
	PL/MET/GLI	160	9 (5,6)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	WIL/MET/GLI	157	10 (6,4)	0,54 (0,21; 1,28)
	PL/MET/GLI	160	18 (11,3)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (wyłączając torbiele i polipy)	WIL/MET/GLI	157	0 (0,0)	0,34 (0,0; 39,75)*
	PL/MET/GLI	160	1 (0,6)	
Zaburzenia związane z układem nerwowym	WIL/MET/GLI	157	25 (15,9)	2,14 (1,00; 4,75)
	PL/MET/GLI	160	13 (8,1)	
Zaburzenia psychiczne	WIL/MET/GLI	157	4 (2,5)	1,02 (0,19; 5,58)
	PL/MET/GLI	160	4 (2,5)	
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	WIL/MET/GLI	157	1 (0,6)	0,25 (0,01; 2,57)**
	PL/MET/GLI	160	4 (2,5)	
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i gruczołów piersiowych	WIL/MET/GLI	157	0 (0,0)	0,34 (0,0; 39,75)*
	PL/MET/GLI	160	1 (0,6)	
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	WIL/MET/GLI	157	5 (3,2)	1,02 (0,23; 4,53)
	PL/MET/GLI	160	5 (3,1)	
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	WIL/MET/GLI	157	18 (11,5)	4,01 (1,38; 14,15)
	PL/MET/GLI	160	5 (3,1)	

*Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych

** Obliczono metodą Peto

Najczęściej występujące działania niepożądane

Wśród pacjentów leczonych schematem z wildagliptyną odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej leczonej PL/MET/GLI częstość występowania działania niepożądanego takiego jak nadmierne pocenie się: OR = 10,82 (95% CI: 1,50; 472,29), co oznacza iż, szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie WIL/MET/GLI jest 10,82 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej- wynik istotny statystycznie.

Tabela 84. Najczęściej występujące działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zawroty głowy	WIL/MET/GLI	157	11 (7,0)	3,94 (1,01; 22,36)
	PL/MET/GLI	160	3 (1,9)	
Nadmierne pocenie	WIL/MET/GLI	157	10 (6,4)	10,82 (1,50; 472,29)
	PL/MET/GLI	160	1 (0,6)	
Infekcje dróg moczowych	WIL/MET/GLI	157	10 (6,4)	0,77 (0,30; 1,97)
	PL/MET/GLI	160	13 (8,1)	
Ból głowy	WIL/MET/GLI	157	8 (5,1)	1,38 (0,41; 4,94)
	PL/MET/GLI	160	6 (3,8)	
Infekcje górnych dróg oddechowych	WIL/MET/GLI	157	8 (5,1)	2,81 (0,66; 16,70)
	PL/MET/GLI	160	3 (1,9)	
Astenia	WIL/MET/GLI	157	7 (4,5)	2,44 (0,54; 14,86)
	PL/MET/GLI	160	3 (1,9)	
Drżenie	WIL/MET/GLI	157	7 (4,5)	3,69 (0,68; 36,79)
	PL/MET/GLI	160	2 (1,3)	
Ból	WIL/MET/GLI	157	6 (3,8)	1,55 (0,36; 7,61)
	PL/MET/GLI	160	4 (2,5)	
Anemia	WIL/MET/GLI	157	5 (3,2)	11,58 (0,95; ∞)*
	PL/MET/GLI	160	0 (0)	
Zmęczenie	WIL/MET/GLI	157	4 (2,5)	9,41 (0,68; ∞)*
	PL/MET/GLI	160	0 (0)	
Nieżyt żołądka	WIL/MET/GLI	157	4 (2,5)	2,07 (0,29; 23,09)
	PL/MET/GLI	160	2 (1,3)	
Zapalenie gardła	WIL/MET/GLI	157	2 (1,3)	0,50 (0,05; 3,58)
	PL/MET/GLI	160	4 (2,5)	
Ból pleców	WIL/MET/GLI	157	1 (0,6)	0,2 (0,004; 1,81)*
	PL/MET/GLI	160	5 (3,1)	
Ból kończyn	WIL/MET/GLI	157	1 (0,6)	0,16 (0,004; 1,39)*
	PL/MET/GLI	160	6 (3,8)	

*Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych

PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WILDAGLIPTYNY Z INSULINOTERAPIĄ- badanie Russell-Jones 2009

Bezpośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej insulinoterapii z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepirydem

Ocena bezpieczeństwa wykonana przez autorów *Russell-Jones 2009* uwzględniała następujące punkty końcowe: zgony, rezygnacja pacjentów z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia) oraz występowanie działań niepożądanych: ogółem, poważnych działań niepożądanych, związanych z układem trawiennym.

Rezygnacja z badania, poważne działania niepożądane, DN ogółem

W badaniu *Russell-Jones 2009* więcej pacjentów **zrezygnowało z leczenia** w grupie leczonej placebo (16,5%) w porównaniu z grupą insuliny glargine (6,4%). Istotnym jest fakt, iż w grupie pacjentów przyjmujących insulinę odsetek chorych, których utracono z powodu braku skuteczności leczenia wynosił zaledwie 0,4%, a w grupie przyjmującej placebo aż 11,3%.

Obliczony iloraz szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem w grupie pacjentów otrzymujących insulinę względem grupy pacjentów przyjmujących placebo wynosi 0,35 (95% CI: 0,16; 0,76). Wynik jest istotny statystycznie.

Iloraz szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej insulinę względem grupy pacjentów przyjmujących placebo wynosi 2,49 (95% CI: 0,27; 118,74)- wynik nieistotny statystycznie.

Natomiast iloraz szans wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie pacjentów otrzymujących insulinę glargine względem grupy otrzymującej placebo wynosi 0,03 (95% CI: 0,001; 0,23) – wynik IS.

W badaniu *Russell-Jones 2009* odsetek **poważnych działań niepożądanych** był zbliżony w obu grupach terapeutycznych i wynosił 7,0% w grupie pacjentów przyjmujących placebo i 6,8% wśród pacjentów przyjmujących glarginę. Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie glarginy względem grupy placebo wynosi 0,98 (95% CI: 0,38; 2,74)- wynik nieistotny statystycznie.

W obu grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną częstość występowania u pacjentów co najmniej 1 **działania niepożądanego**, która w grupie GLARG/MET/GLI wynosi 54,7%, a w grupie PL/MET/GLI 56,1%. Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie pacjentów otrzymujących glarginę względem pacjentów przyjmującej placebo wynosi 0,94 (95% CI: 0,59; 1,52)- wynik nieistotny statystycznie.

Tabela 85. Rezygnacja z badania, poważne działania niepożądane, DN ogółem

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Rezygnacja z badania				
	Ogółem			0,35 (0,16; 0,76)
Z powodu działań niepożądanych	GLARG/MET/GLI	234	15 (6,4)	2,49 (0,27; 118,74)
	PL/MET/GLI	115	19 (16,5)	
Z powodu braku skuteczności leczenia	GLARG/MET/GLI	234	1 (0,4)	0,03 (0,001; 0,23)
	PL/MET/GLI	115	13 (11,3)	
Poważne działania niepożądane	GLARG/MET/GLI	232	16* (7)	0,98 (0,38; 2,74)
	PL/MET/GLI	114	8* (7)	
Działania niepożądane ogółem	GLARG/MET/GLI	232	127 (54,7)	0,94 (0,59; 1,52)
	PL/MET/GLI	114	64 (56,1)	

Działania niepożądane zgodnie z SOC

Wśród pacjentów leczonych schematem z GLARG/MET/GLI odnotowano istotnie niższą niż w grupie kontrolnej leczonej PL/MET/GLI częstość występowania działań niepożądanych w obrębie zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Obliczony iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego wynosi 0,45 (95% CI: 0,21; 0,96), co oznacza iż, szans wystąpienia działań niepożądanych ze strony zaburzeń żołądkowo-jelitowych stanowi 45% analogicznej szansy w grupie kontrolnej- wynik istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z GLARG/MET/GLI. Dla pozostałych punktów końcowych obliczone ilorazy szans nie wykazały znamienności statystycznej.

Tabela 86. Działania niepożądane zgodnie z SOC

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	GLARG/MET/GLI	232	2 (0,9)	0,49 (0,03; 6,81)
	PL/MET/GLI	114	2 (1,8)	
Zaburzenia ze strony narządu wzroku	GLARG/MET/GLI	232	10 (4,3)	1,24 (0,35; 5,53)
	PL/MET/GLI	114	4 (3,5)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	GLARG/MET/GLI	232	18 (7,8)	0,45 (0,21; 0,96)

	PL/MET/GLI	114	18 (15,8)	
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	GLARG/MET/GLI	232	10 (4,3)	1,24 (0,35; 5,53)
	PL/MET/GLI	114	4 (3,5)	
Zaburzenia wątrobowe	GLARG/MET/GLI	232	-	-
	PL/MET/GLI	114	1 (0,9)	
Infekcje i zakażenia	GLARG/MET/GLI	232	63 (27,2)	0,81 (0,48; 1,36)
	PL/MET/GLI	114	36 (31,6)	
Urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne	GLARG/MET/GLI	232	8 (3,4)	0,64 (0,19; 2,31)
	PL/MET/GLI	114	6 (5,3)	
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	GLARG/MET/GLI	232	6 (2,6)	1,49 (0,26; 15,28)
	PL/MET/GLI	114	2 (1,8)	
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	GLARG/MET/GLI	232	5 (2,2)	0,34 (0,08; 1,27)
	PL/MET/GLI	114	7 (6,1)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	GLARG/MET/GLI	232	34 (14,7)	1,13 (0,57; 2,35)
	PL/MET/GLI	114	15 (13,2)	
Zaburzenia związane z układem nerwowym	GLARG/MET/GLI	232	24 (10,3)	1,08 (0,49; 2,54)
	PL/MET/GLI	114	11 (9,6)	
Zaburzenia psychiczne	GLARG/MET/GLI	232	-	-
	PL/MET/GLI	114	7 (6,1)	
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego	GLARG/MET/GLI	232	7 (3,0)	3,52 (0,44; 159,82)
	PL/MET/GLI	114	1 (0,9)	
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	GLARG/MET/GLI	232	10 (4,3)	0,81 (0,26; 2,79)
	PL/MET/GLI	114	6 (5,3)	
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	GLARG/MET/GLI	232	5 (2,2)	-
	PL/MET/GLI	114	-	

Pozostałe działania niepożądane

Częstość wystąpienia po 26 tyg. takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, nieżyt żołądka, zapalenie gardła oraz ból pleców, aby zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans dla ww. działań niepożądanych nie wykazywały znamienności statystycznej.

Tabela 87. Pozostałe działania niepożądane

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Zawroty głowy	GLARG/MET/GLI	232	1 (0,4)	0,24 (0,004; 4,72)
	PL/MET/GLI	114	2 (1,8)	
Infekcje dróg moczowych	GLARG/MET/GLI	232	3 (1,3)	0,73 (0,08; 8,91)
	PL/MET/GLI	114	2 (1,8)	
Ból głowy	GLARG/MET/GLI	232	13 (5,6)	0,69 (0,26; 1,90)
	PL/MET/GLI	114	9 (7,9)	
Nieżyt żołądka	GLARG/MET/GLI	232	1 (0,4)	-
	PL/MET/GLI	114	-	
Zapalenie gardła	GLARG/MET/GLI	232	2 (0,9)	0,19 (0,02; 1,19)
	PL/MET/GLI	114	5 (4,4)	
Ból pleców	GLARG/MET/GLI	232	8 (3,4)	1,32 (0,31; 7,88)
	PL/MET/GLI	114	3 (2,6)	

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny z insulinoterapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd

Przeprowadzona metodą Buchera analiza pośrednia porównująca bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny z insulinoterapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę oraz glimepiryd oparta została o takie parametry jak: częstości występowania rezygnacji z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych pogrupowanych według SOC oraz poszczególnych działań niepożądanych.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, jak również większości działań niepożądanych pogrupowanych według SOC (tj. zaburzeń ze strony ucha i błędnika; zaburzeń ogólnoustrojowych oraz związanych z miejscem podania; infekcji i zakażeń; urazów, zatruc oraz nieprawidłowości proceduralnych; nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych i fizykalnych; zaburzeń metabolicznych oraz związanych z odżywianiem; zaburzeń mięśniowo-szkieletowych lub tkanki łącznej; zaburzeń związanych z narządem wzroku; zaburzeń oddechowych oraz ze strony klatki piersiowej).

Również obliczone ilorazy szans wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych takich jak: zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie gardła, oraz bóle pleców nie osiągnęły istotności statystycznej.

Różnice istotne statystycznie na korzyść insulinoterapii wykazano jedynie w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Natomiast w przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść terapii wildagliptyną podawaną w skojarzeniu z metforminą glimepirydem.

Tabela 88. Skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla parametrów oceny bezpieczeństwa

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
Rezygnacja z badania ogółem					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	3,01 (0,99; 10,93)	8,60 (2,06; 36,0)	IS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	0,35 (0,16; 0,76)		
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	0,52 (0,05; 5,05) [^]	0,21 (0,005; 9,52)	NS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	2,49 (0,27; 118,74)		
Poważne działania niepożądane					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	1,54 (0,17; 18,64)	1,58 (0,12; 20,08)	NS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	0,98 (0,38; 2,74)		
Działania niepożądane ogółem					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	1,12 (0,70; 1,78)	1,19 (0,61; 2,32)	NS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	0,94 (0,59; 1,52)		
AEs wg SOC: zaburzenia ze strony ucha i błędnika					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	0,34 (0,0; 39,75) [*]	0,69 (0,0; ∞)	NS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	0,49 (0,03; 6,81)		
AEs wg SOC: zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	1,90 (0,76; 4,60)	4,22 (1,3; 13,72)	IS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	0,45 (0,21; 0,96)		
AEs wg SOC: zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	1,82 (0,76; 4,60)	1,47 (0,28; 7,63)	NS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	1,24 (0,35; 5,53)		
AEs wg SOC: infekcje i zakażenia					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	0,88 (0,49; 1,57)	1,09 (0,50; 2,37)	NS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	0,81 (0,48; 1,36)		
AEs wg SOC: urazy, zatrucia i nieprawidłowości proceduralne					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	0,50 (0,05; 3,58)	0,78 (0,07; 9,27)	NS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI PL/MET/GLI	26 tyg.	0,64 (0,19; 2,31)		
AEs wg SOC: nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI PL/MET/GLI	24 tyg.	3,10 (0,24; 163,61) [*]	2,08 (0,04; 97,37)	NS
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,49 (0,26; 15,28)		

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,77 (0,70; 4,74)	5,21 (0,97; 27,96)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,34 (0,08; 1,27)		
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,54 (0,21; 1,28)	0,48 (0,15; 1,51)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,13 (0,57; 2,35)		
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia związane z narządem wzroku					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,52 (0,05; 5,05)**	0,42 (0,03; 6,17)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,24 (0,35; 5,53)		
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia związane z układem nerwowym					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	2,14 (1,00; 4,75)	1,19 (0,38; 3,69)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,08 (0,49; 2,54)		
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,15 (0,06; 0,39)**	0,04 (0,002; 0,94)	IS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	3,52 (0,44; 159,82)		
	PL/MET/GLI				
AEs wg SOC: zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,02 (0,23; 4,53)	1,26 (0,19; 8,46)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,81 (0,26; 2,79)		
	PL/MET/GLI				
Zawroty głowy					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	3,94 (1,01; 22,36)	16,42 (0,35; 779,88)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,24 (0,004; 4,72)		
	PL/MET/GLI				
Infekcje dróg moczowych					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,77 (0,30; 1,97)	1,06(0,08; 13,34)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,73 (0,08; 8,91)		
	PL/MET/GLI				
Ból głowy					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	1,38 (0,41; 4,94)	2,00 (0,41; 50,55)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,69 (0,26; 1,90)		
	PL/MET/GLI				
Zapalenie gardła					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,50 (0,05; 3,58)	2,63 (0,14; 50,55)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	0,19 (0,02; 1,19)		
	PL/MET/GLI				
Ból pleców					
NCT 01233622	WIL/MET/GLI	24 tyg.	0,2 (0,004; 1,81)**	0,15 (0,005; 4,82)	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	1,32 (0,31; 7,88)		

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
	PL/MET/GLI				

*Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych; **Obliczono metodą Peto; ^Na pograniczu istotności statystycznej;

Podsumowując, na podstawie analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera można stwierdzić, iż wildagliptyna jest lekiem o porównywalnym profilu bezpieczeństwa jak insulina glargine w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd.

Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Wg doniesień naukowych wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Galvus

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od całkowitej liczby 3 784 pacjentów przyjmujących wildagliptynę w dawce dobowej 50 mg (raz na dobę) lub 100 mg (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów, 2 264 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 1 520 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w skojarzeniu z innym produktem leczniczym. Wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) leczono 2 682 pacjentów, a 1 102 pacjentów leczono wildagliptyną w dawce 50 mg raz na dobę.

Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 89. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wildagliptyny wg ChPL

Układy i narządy	Częstość występowania				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Wildagliptyna (100mg/dobę) w skojarzeniu z metforminą, n=208					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia			
Zaburzenia układu nerwowego		drżenie, ból głowy, zawroty głowy	Zmęczenie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności			
Wildagliptyna (50mg/dobę) w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, n=170					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia			
Zaburzenia układu nerwowego		drżenie, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie			
Zaburzenia żołądka i jelit			Zaparcia		
Wildagliptyna (100mg/dobę) w monoterapii, n=1855					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Zakażenia górnych dróg oddechowych, Zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hipoglikemia		
Zaburzenia układu		zawroty głowy	ból głowy		

Układy i narządy	Częstość występowania				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
nerwowego					
Zaburzenia naczyniowe			obrzęk obwodowy		
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból stawów		
Wildagliptyna (50mg/dwa razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem, n=157					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia			
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, drżenie			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne pocenie się			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia			
Wildagliptyna (100mg/ dobę) w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), n=371					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie stężenia glukozy we krwi			
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy, dreszcze			
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, choroba refluksowa przełyku	biegunka, wzdęcia		

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych z URPL, FDA i EMA

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) nie odnaleziono ostrzeżeń ani komunikatów dotyczących stosowania wildagliptyny (Galvus).

Informacje odnalezione przez podmiot odpowiedzialny na stronie EMA:

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie EMA (EMA/800020/2012, EMEA/H/C/000771) najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Galvus (obserwowanym u 1 do 10 pacjentów na 100) są zawroty głowy. Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Galvus, w tym działań niepożądanych występujących podczas stosowania leku w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, znajduje się w ChPL (opis w powyższej tabeli). Leku Galvus nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na wildagliptynę lub którykolwiek składnik produktu. Jako że wildagliptyna łączona jest z zaburzeniami czynności wątroby, przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia pacjenci powinni zostać poddani badaniu czynności wątroby.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Analiza porównawcza efektywności klinicznej WIL/MET vs GLI/MET

Skuteczność:

- znamienne korzystne efekty w postaci spadku masy ciała w grupie WIL/MET w porównaniu do GLI/MET zarówno po 52 jak i 104 tyg. leczenia.
- IS różnice na korzyść WIL w częstości występowania hipoglikemii ogółem. W grupie leczonej WIL/MET nie odnotowano żadnych przypadków hipoglikemii ciężkiej zarówno w okresie obserwacji równym 52 tyg., jak i 104 tyg.
- zarówno po 52 i 104 tyg. leczenia w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej.
- wykazano różnice IS pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść WIL w zmniejszeniu udziału proinsuliny w sekcji komórek beta po 104 tygodniach obserwacji.

- w obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poposiłkowego stężenia glukozy oraz wzrost parametru ISR-G.
- w grupie wildagliptyny zaobserwowano istotny spadek poposiłkowego stężenia glukagonu, podczas gdy w grupie glimepirydu zarejestrowano wzrost tego parametru.
- znamienne większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej odnotowano w grupie glimepirydu, natomiast w grupie wildagliptyny większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagopodobnego.

Bezpieczeństwo:

- WIL podawana w skojarzeniu z MET w dawce 50 mg 2x dziennie jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa.
- wyniki uzyskane po 52 tygodniach leczenia są zbieżne z wynikami uzyskanymi po 104 tygodniach.
- po 104 tygodniach terapii wykazano różnice IS na korzyść WIL w ocenie następujących punktów końcowych: działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, pozostałych klinicznie istotnych działań niepożądanych ogółem oraz pozostałych klinicznie istotnych działań niepożądanych związanych z obrzękiem.
- częstość występowania zgonów po 2 latach zastosowanego leczenia w obu analizowanych grupach była do siebie zbliżona (brak różnic znamienych statystycznie) oraz nie przekraczała 0,5%.
- nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonów, które mogłyby być związane z zastosowanym leczeniem. Wykazano IS różnice na korzyść WIL w częstości występowania zawału mięśnia serca.
- wykazano ponadto IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz obrzęk obwodowy (104 tyg.)
- w przypadku pozostałych ocenianych po 104 tyg, leczenia działań niepożądanych (rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane CCV oraz klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM) nie uzyskano różnic IS pomiędzy grupą WIL a grupą GLI.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej WIL/MET vs GLK/MET**Skuteczność:**

- Obserwacje w zakresie incydentów hipoglikemii przemawiają na korzyść interwencji WIL/MET, gdzie odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii w porównaniu do grupy GLK/MET.
- terapia WIL/MET jest nie gorsza w redukcji HbA1c niż terapia GLK/MET po 52 tyg. leczenia. Odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję HbA1c do wartości < 7% rozłożyły się równomiernie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (wynik nieistotny statystycznie).
- w grupie GLK/MET znacząco częściej odnotowywano po 52 tyg. badania redukcję hemoglobiny glikowanej do wartości HbA1c $\leq 6,5\%$ w porównaniu do grupy ocenianej interwencji (WIL/MET). Wykazano IS na korzyść (GLK/MET). Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności dla parametru NNH można wnioskować o braku istotności klinicznej.
- leczenie WIL jest terapią nie gorszą niż terapia GLK w poprawie kontroli glikemii mierzonej FPG.
- w grupie WIL/MET wystąpił mniejszy przyrost masy ciała (+0,08 kg) w porównaniu do grupy komparatora w którym odnotowano wzrost masy ciała o 1,36 kg.

Bezpieczeństwo:

- Wykazano IS wyniki na korzyść ocenianej interwencji dla takich punktów końcowych jak: działania niepożądane związane z leczeniem, astenia, drżenie oraz pocenie się.
- W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie wykazano znamienności statystycznej.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej WIL/GLI vs PL/GLI**Skuteczność:**

- terapia WIL/GLI w porównaniu z PL/GLI przyniosła znamienne korzyści w następujących punktach końcowych: średnia zmiana poziomu Hb1C względem wartości wyjściowej, redukcja Hb1C do poziomu <7% oraz redukcja poziomu Hb1C o $\geq 0,7\%$.
- W analizowanej subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 r.ż.) średnia skorygowana zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych, w grupie osób leczonych wildagliptyną, była większa

w subpopulacji osób starszych ($-0,7 \pm 0,6\%$) w porównaniu do grupy pacjentów poniżej 65 r.ż. Różnicę tę zaobserwowano pomimo niższych wartości wyjściowych ocenianego parametru w grupie osób w podeszłym wieku.

- terapia WIL przyczynia się do poprawy zmiany aktywności komórek β . Różnica średnich zmian pomiędzy grupami po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła $4,1 (\pm 1,8)$ ($p = 0,024$).
- wykazano IS różnicę średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami w stężeniu glukozy poposiłkowej na korzyść analizowanej interwencji.
- w pozostałych punktach końcowych (średnia zmiana poziomu glukozy na czczo, średnia zmiana masy ciała, częstość występowania hipoglikemii) nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Bezpieczeństwo:

- pomiędzy ocenianymi grupami pacjentów (WIL/GLI vs PL/GLI) IS różnice na korzyść ocenianej interwencji zanotowano w następujących punktach końcowych z zakresu bezpieczeństwa: rezygnacja z badania ogółem oraz bezsenność.
- IS wyniki na korzyść komparatora zaobserwowano w przypadku: osłabienia oraz infekcji górnych dróg oddechowych.
- nie odnotowano IS różnic w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych podczas ocenianego okresu obserwacji: badania laboratoryjne i parametry życiowe; rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych, z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne działania niepożądane, działania niepożądane ogółem.
- w czasie trwania badania nie odnotowano zgonów.
- działania niepożądane tj.: osłabienie, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, ból głowy, drżenie, nadmierne pocenie, zapalenie zatok, ból pleców, zmęczenie oraz hiperlipidemia występowały nieznacznie częściej w grupie pacjentów poddanych terapii WIL w porównaniu do placebo.
- w przypadku pozostałych działań niepożądanych odnotowano większy odsetek pacjentów w grupie leczonej placebo w połączeniu z glimepirydem.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

Skuteczność:

- terapia WIL/MET/GLI w porównaniu z PL/MET/GLI przyniosła IS korzyści w następujących punktach końcowych: średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowych, redukcja HbA1C do poziomu $< 7\%$ oraz redukcja poziomu HbA1C $\leq 6,5\%$, jak również średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych.
- nie wykazano różnic IS pomiędzy porównywanymi grupami w szansie wystąpienia po 24-tygodniowej terapii hipoglikemii oraz hipoglikemii ciężkiej

Bezpieczeństwo

- dla 24-tygodniowego okresu leczenia WIL/MET/GLI lub PL/MET/GLI nie odnotowano IS różnic w szansie wystąpienia zgonów, rezygnacji pacjentów z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem oraz poważnych działań niepożądanych.
- nie wykazano również IS dla większości działań niepożądanych według *System Organ Class* oraz występujących u $\geq 2\%$ pacjentów. Jedynie w przypadku zaburzeń związanych z układem nerwowym, zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką podskórną, jak również w szansie wystąpienia nadmiernego pocenia pomiędzy porównywanymi grupami wykazano różnice IS na korzyść grupy kontrolnej.

Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej wildagliptyny vs insulinoterapia

Skuteczność:

- wyniki analizy pośredniej wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy WIL i GLARG u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę i glimepiryd.
- nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie analizowanych punktów końcowych.
- różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy pośrednio porównywaną WIL a GLARG wyniosła $-0,09$ (95% CI: $-0,28; 0,46$).
- OR wystąpienia poziomu HbA1c $< 7\%$ w grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glarginę wynosi $1,47$ (95% CI: $0,53; 4,14$). A obliczony OR wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej wildagliptynę względem pacjentów przyjmujących insulinę glarginę równy jest $1,38$ (95% CI: $0,25; 7,79$).

Bezpieczeństwo:

- nie wykazano IS różnic w szansie wystąpienia: rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, jak również większości działań niepożądanych pogrupowanych według SOC oraz poszczególnych działań niepożądanych (zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie gardła, oraz bóle pleców)
- różnice IS na korzyść insulinoterapii wykazano jedynie w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.
- w przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego wykazano IS różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść terapii WIL.
- zarówno w grupie WIL/MET/GLI, jak i w grupie GLARG/MET/GLI nie odnotowano zgonów.

4. Ocena analizy ekonomicznej**4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne****Tabela 90. Opublikowane analizy ekonomiczne**

Badanie	Kraj/perspektywa	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Calado 2012 (abstrakt konferencyjny)	Portugalia /Społeczna	MET+WILD vs MET+SULF	CUA; Model oparty na wynikach UKPDS; Horyzont dożywni;	ICUR: €12,794/QALY. Dołączenie WILD do MET jest kosztowo efektywne w porównaniu z politerapią MET+SULF
Chen 2012 (abstrakt konferencyjny)	Chiny /ubezpieczenie zdrowotne	MET+WILD vs MET+GLI, MET+PIOG	CUA Model oparty na wynikach UKPDS; Horyzont dożywni;	Terapia MET+WILD generuje mniejsze koszty niż MET+GLI, MET+PIOG
Hatzikou 2012 (abstrakt konferencyjny)	Grecja /Narodowy System Zdrowia	MET+WILD vs MET+SULF	CUA, CEA Model oparty na wynikach UKPDS (Clarke 2004); Horyzont dożywni;	Dołączenie WILD do MET jest kosztowo efektywne w porównaniu z politerapią MET+SULF
SMC 2012	Szkocja /nie sprecyzowano	WILD vs SITA	CMA Horyzont 5 lat	WILD generuje mniej koszty niż SITA
Waugh 2010	Wielka Brytania /nie sprecyzowano	MET+WILD vs MET+PIOGL	CUA; Model oparty na wynikach UKPDS (Clarke 2004); Horyzont: 40 lat	Kobiety: WILD: 9.078 QALY, £16 581 PIOGL: 9.061 QALY, £17 112 ICER: WILD dominuje nad PIOG Mężczyźni: WILD: 8.262 QALY, £16,309 PIOGL: 8.269 QALY, £16,756;ICER:£66,799
Walczak 2009 (abstrakt konf.)	Polska /NFZ+pacjent	MET+WILD vs MET+SULF	CEA, CUA Model Markowa; Horyzont dożywni	ICUR: 58 483 PLM/QALY ICER: 589 575 PLN/LYG Politerapia MET+WILD jest opłacalna kosztowo przy progu opłacalności 91 914 PLN/QALY
SMC 2008	Szkocja /nie sprecyzowano	WILD, ROSIG,PIOG	CMA Horyzont: 1 rok	WILD może być korzystna w świetle wyników CMA
Celaya 2007 (abstrakt konferencyjny)	Meksyk /The Mexican Institute of Social Security	WILD, SITA, ROSIG, PIOG w monoterapii	CEA Horyzont: 12 miesiący;	Koszt w przeliczeniu na jednostkę sukcesu terapeutycznego najniższy koszt WILD: US\$8342 najwyższy koszt SITA: US\$16718 Wnioski: zastosowanie WILD jest terapią dominującą (nie podano definicję dominacji)
Fom 2007 (abstrakt konferencyjny)	Meksyk /The Mexican Institute of Social Security	WILD, SITA, ROSIG, PIOG w skojarzeniu z MET (terapia dwulekowa)	CEA Horyzont: 12 miesiący;	Koszt w przeliczeniu na jednostkę sukcesu terapeutycznego („sukces unit” bez podania definicji tego punktu końcowego) Najniższy koszt WILD: US\$1304 Najwyższy koszt SITA: US\$5136 Wnioski: zastosowanie WILD jest terapią dominującą (nie podano definicję dominacji)

CEA – analiza koszty-efektywność (ang. cost-effectiveness analysis); CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis); CUA – analiza koszty-użyteczność (ang. cost-utility analysis);

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania wildagliptyny (produkt leczniczy z grupy silnych inhibitorów peptydazy dipeptydylowej (DPP-4), nazwa handlowa Galvus®) w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem (terapię dwulekową) albo z metforminą i glimepirydem (terapia trójlekowa) w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z odpowiednio – metforminą w połączeniu z glimepirydem, glimepirydem w połączeniu z placebo albo insuliną glargine w połączeniu z metforminą i glimepirydem”.

Technika analityczna

Analiza wnioskodawcy obejmuje analizę kosztów-konsekwencji, kosztów-użyteczności, analizę progową i analizę wrażliwości.

Porównywane interwencje

Porównanie bezpośrednie

Wildagliptyna (Galvus®)

- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą (WIL/MET) vs metformina w połączeniu z glimepirydem (GLI/MET);
- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (glimepirydem) (WIL/GLI) glimepirydem w połączeniu z placebo (GLI/PL);

Porównanie pośrednie (metodą Buchera)

Wildagliptyna (Galvus®) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (glimepirydem) i metforminą (WIL/MET/GLI) vs insulina glargine w połączeniu z metforminą i glimepirydem (GLARG/MET/GLI);

Perspektywa

Analiza ekonomiczna przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analiza przeprowadzona została w dożywotnym horyzoncie czasowym (górna granica wieku pacjenta w modelu wynosi 100 lat).

Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej dla T2DM, uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTM (5% kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych).

Koszty

W analizie ekonomicznej analizowano następujące kategorie kosztowe:

[Redacted content]

Tabela 91. Poziom odpłatności dla preparatu Galvus

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

[Redacted content]

Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano wrażliwości wyników w scenariuszu podstawowym, na zmianę parametrów kosztowych i alternatywnych wartości redukcji użyteczności.

Model

Analizę oparto o model Markowa,

Wybrane założenia z modelu:

Tabela 92. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Użyteczność stanów zdrowia		
Spadki użyteczności – zawał mięśnia sercowego choroba niedokrwienna serca niewydolność serca zastoinowa udar	-0,055 -0,090 -0,108 -0,164	Clarke 2002
Spadki użyteczności – cukrzycowa retinopatia nieproliferacyjna obrzęk płamki ocznej/PDR ślepotą neuropatia amputacja	-0,02 -0,17 -0,43 -0,19 -0,206	Mathers 1999
Spadki użyteczności – ciężka hipoglikemia hipoglikemia objawowa	-0,047 -0,0142	Currie 2006
Spadki użyteczności – Mikroalbuminuria Makroproteinuria schyłkowa niewydolność nerek	-0,01 -0,1 -0,47	Smith 2004
Spadki użyteczności – Insulinoiterapia BMI [kg/m2]	-0,0307 -0,0038	Bagust 2005

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty [PLN]		
koszt insulinoterapii i OAD na DDD	Obwieszczenie MZ z 24 czerwca 2013r. w sprawie wykazu leków refundowanych (...)	
koszt Insulina Glargine [40j] roczny koszt terapii		
Roczny koszt insulinoterapii (NPH)		
metformina		
glimepiryd		
Galvus 50 mg 28 tabl		
Galvus 50 mg 56 tabl		
Roczny koszt powikłań	zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. oraz zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.	
zawał serca - I rok Kolejne lata		
choroba niedokrwienności serca - I rok Kolejne lata		
niewydolność serca zastoinowa - I rok Kolejne lata		
Udar - I rok Kolejne lata		
Retinopatia nieproliferacyjna - I rok Kolejne lata		
Retinopatia proliferacyjna i makulopatia - I rok Kolejne lata		
Ślepotą		
Neuropatia symptomatyczna - I rok II-IV rok Kolejne lata		
Zespół stopy cukrzycowej - I rok Kolejne lata		
Amputacja - I rok Kolejne lata		
Mikroalbuminuria/ makroproteinuria		
Schyłkowa niewydolność nerek (bez dializ)		
Schyłkowa niewydolność nerek (z dializą) I rok Kolejne lata		
Hipoglikemia/ epizod		

Wybrane ograniczenia według wnioskodawcy

„Przy porównaniu WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI wykorzystano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z analizy pośredniej (poprzez wspólny komparator PL/MET/GLI). Brak wyników badań bezpośrednio porównujących WIL/MET/GLI i GLARG/MET/GLI wpływa w pewnym stopniu na wiarygodność wyników obliczeń przeprowadzonych dla tego porównania”.

”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 93. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	-
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Analiza nie uwzględnia kosztów pośrednich - kosztów utraty produktywności związanych z występowaniem przewlekłych powikłań
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Tak	-

* -parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Uwagi AOTM

Zgodnie z zarządzeniem Nr 85/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna, wizyta u lekarza POZ rozliczana według następującej zasady: „należność za udzielanie świadczeń

finansowanych metodą kapitacyjną stanowi sumę iloczynów liczby świadczeniobiorców albo uczniów objętych opieką w poszczególnych grupach i stawki miesięcznej stanowiącej 1/12 kapitacyjnej stawki rocznej, z uwzględnieniem współczynników korygujących, jeśli zostały określone dla danego zakresu świadczeń”, związku z czym koszt wizyty w POZ nie należy do kosztów różniących – NFZ płaci bez względu na to czy świadczenie zostało zrealizowane czy nie.

Badanie (NCT 01233622) oceniające schemat wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd, wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego, nie zostało opublikowane.

Nie wyszczególniono wyników analizy ekonomicznej w zależności od wariantu refundacyjnego: refundacja wyłącznie produktu leczniczego Galvus i równoczesna refundacja produktów leczniczych Galvus i Eucreas.

Szacując koszty insuliny (Rozdział 4.2.2.3.5 „Koszty insuliny”) nie uwzględniono zmian wynikających z Obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...), rozszerzeniu uległy wskazania refundacyjne preparatu Lantus, o wskazanie dotyczące: „cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej”. Należy jednak podkreślić że wniosek refundacyjny dla preparatu Galvus został złożony przed wejściem w życie obwieszczenia MZ z dn. 26 sierpnia 2013 r.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 94. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania WIL/MET vs GLI/MET, WIL/GLI vs PL/GLI oraz WIL/MET/GLI vs GLARG/GLI/ MET

Efekty zdrowotne	WIL/MET vs GLI/MET		WIL/GLI vs PL/GLI		WIL/MET/GLI vs GLARG/GLI/ MET	
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)						

Tabela 95. Zestawienie kosztów dla porównania WIL/MET vs GLI/MET, WIL/GLI vs PL/GLI oraz WIL/MET/GLI vs GLARG/GLI/ MET

Kategoria kosztów	WIL/MET vs GLI/MET		WIL/GLI vs PL/GLI		WIL/MET/GLI vs GLARG/GLI/ MET	
Perspektywa wspólna NFZ + pacjent						
Łączny koszt wildagliptyny						
Koszt lancetów do nakłuwaczy i testów paskowych przy leczeniu doustnym						
Koszt leczenia zawału mięśnia sercowego						
Koszt leczenia zastoinowej niewydolności serca						
Koszt choroby niedokrwiennej						
Koszt leczenia udaru						
Koszt leczenia retinopatii nieproliferacyjnej						

Kategoria kosztów	WIL/MET vs GLI/MET		WIL/GLI vs PL/GLI		WIL/MET/GLI vs GLARG/GLI/ MET	
Koszt leczenia obrzęku plamki ocznej (makulopatii)						
Koszt leczenia retinopatii proliferacyjnej						
Koszt opieki nad pacjentem dotkniętym ślepotą						
Koszty leczenia nefropatii (mikroalbuminuria)						
Koszt leczenia makroproteinurii						
Koszt leczenia przewlekłej schyłkowej niewydolności nerek						
Koszt leczenia neuropatii cukrzycowej						
Koszt amputacji kończyny dolnej						
Koszt metforminy						
Koszty insuliny w politerapii (insulina + OAD)						
Koszt insuliny (monoterapia)						
Koszt AOS nad pacjentem leczonym wyłącznie insuliną						
Koszt lancetów do nakłuwaczy i testów paskowych przy insulinoterapii						
Koszt igieł do piór insulinowych przy politerapii (insulina + OAD)						
Koszt igieł do piór insulinowych przy monoterapii (insulina)						
Koszt OAD						
Koszt POZ						
Koszt leczenia objawów hipoglikemii						
Koszt leczenia ciężkiej hipoglikemii						
Koszt AOS nad pacjentem leczonym wyłącznie OAD						
Koszty łączne						
Łączny koszt wildagliptyny						

Kategoria kosztów	WIL/MET vs GLI/MET		WIL/GLI vs PL/GLI		WIL/MET/GLI vs GLARG/GLI/ MET	
Koszt lancetów do nakłuwaczy i testów paskowych przy leczeniu doustnym						
Koszt leczenia zawału mięśnia sercowego						
Koszt leczenia zastoinowej niewydolności serca						
Koszt choroby niedokrwiennej						
Koszt leczenia udaru						
Koszt leczenia retinopatii nieproliferacyjnej						
Koszt leczenia obrzęku płamki ocznej (makulopatii)						
Koszt leczenia retinopatii proliferacyjnej						
Koszt opieki nad pacjentem dotkniętym ślepotą						
Koszty leczenia nefropatii (mikroalbuminuria)						
Koszt leczenia makroproteinurii						
Koszt leczenia przewlekłej schyłkowej niewydolności nerek						
Koszt leczenia neuropatii cukrzycowej						
Koszt amputacji kończyny dolnej						
Koszt metforminy						
Koszty insuliny w politerapii (insulina + OAD)						
Koszt insuliny (monoterapia)						
Koszt AOS nad pacjentem leczonym wyłącznie insuliną						
Koszt lancetów do nakłuwaczy i testów paskowych przy insulinoterapii						
Koszt igieł do piór insulinowych przy politerapii (insulina + OAD)						

Kategoria kosztów	WIL/MET vs GLI/MET		WIL/GLI vs PL/GLI		WIL/MET/GLI vs GLARG/GLI/ MET	
Koszt igieł do piór insulinowych przy monoterapii (insulina)						
Koszt OAD						
Koszt POZ						
Koszt leczenia objawów hipoglikemii						
Koszt leczenia ciężkiej hipoglikemii						
Koszt AOS nad pacjentem leczonym wyłącznie OAD						
Koszty łączne						

Koszt opieki specjalistycznej – AOS; Koszt podstawowej opieki zdrowotnej – POZ; Doustne leki przeciwcukrzycowe – OAD;

Parametr			
Różnica wyników zdrowotnych QALYG			
Perspektywa NFZ			
Różnica kosztów [zł]			
ICUR [zł/QALYG]			
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			
Różnica kosztów [zł]			
ICUR [zł/QALYG]			

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

--	--	--	--

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 97. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR/ [zł/(QALY)]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [opakowanie 28 tabl/ 56 tabl]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przedstawiono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana [REDACTED] czasowym dla porównania terapii: wildagliptyną (Galvus®) w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem (terapię dwulekową) albo z metforminą i glimepirydem (terapia trójlekowa) w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z odpowiednio – metforminą w połączeniu z glimepirydem, glimepirydem w połączeniu z placebo albo insuliną glargine w połączeniu z metforminą i glimepirydem.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badań randomizowanych), że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na budżet wykonano w celu oszacowania konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w następujących wskazaniach refundacyjnych:

- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

Populacja i wielkość sprzedaży

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2014–2015), przyjmując, że rok 2014 będzie pierwszym rokiem refundacji przedmiotowego produktu leczniczego.

Kluczowe założenia

W ramach analizy rozważono dwa warianty, a dla każdego z nich dwa scenariusze sytuacyjne:

2)

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie odsetków uwzględnionych w scenariuszu nowym analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Tabela 98. Porównanie założeń analizy podstawowej i analizy scenariuszy skrajnych

Parametr	Zastosowana wartość parametru		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono następujące kategorie kosztów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 99. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak możliwości weryfikacji wyników „Badania cenowego – Doustna terapia przeciw cukrzycowa”
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	W obwieszczeniu z dnia z dnia 26 sierpnia 2013 r. zmianie uległo część cen leków wykorzystanych w analizie. Zmiany te nie mają jednak istotnego wpływu na wyniki analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Zgodnie z danymi udostępnionymi przez NFZ liczba pacjentów w wieku 18 lat i starszych z rozpoznaniem wg ICD-10: „E11 - Cukrzyca insulinoniezależna” w 2011 r. wynosiła 2 267 632, a w 2012 r. 2 218 444. Natomiast oszacowania podane w analizie wnioskodawcy są znacznie niższe i wynoszą odpowiednio dla lat 2013-2015: [REDACTED]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 100. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy wariant wyłącznie z udziałem preparatu Galvus)			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy wariant z udziałem preparatów Galvus i Eucreas)			

W

Tabela 101. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [w PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa NFZ		
Perspektywa pacjenta		

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
WARIANT PODSTAWOWY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 106. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTD (Polska) 2013	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013	<p><u>Etap 1. Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 sulfonylomocznika; • Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki; • W przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonylomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek;

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania. <p><u>Etap 2. Terapia doustna skojarzona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1); • Opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójklewkowa 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. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p> <p><u>Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</u> [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); różne modele — z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p><u>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona</u> z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze</p>
<p>AACE (USA) 2013</p>	<p>Algorytm kompleksowego leczenia cukrzycy</p>	<p>Terapia skojarzona: U pacjentów z HbA1c > 7,5% lub, u których nie osiągnięto wartości docelowej HbA1c podczas terapii metforminą należy rozpocząć leczenie z zastosowaniem drugiego środka do stosowania w skojarzeniu z metforminą. U pacjentów z nietolerancją metforminy powinny być stosowane 2 leki z innych grup, o uzupełniających się mechanizmach działania. Istnieje wiele kombinacji doustnych tabletek lub kapsulek zawierających metforminę plus inhibitor DPP-4, pioglitazon TZD, lub SFU.</p> <p>Trójklewkowa terapia: Wiele nowych leków przeciwcukrzycowych (w tym inhibitory DPP-4 (wildagliptyna), agoniści receptora GLP-1) przetestowano w skojarzeniu z metforminą i SFU lub TZD (wykazano skuteczność i bezpieczeństwo). Skuteczność trzeciego środka przeciwcukrzycowego, gdy dodaje się go do terapii skojarzonej jest zmniejszona w porównaniu ze skuteczność tego samego leku stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innym środkiem. W związku z tym pacjent z HbA1c < 8,0%, u którego nie jest skuteczne stosowanie 2 leków przeciwcukrzycowych ma wysokie prawdopodobieństwo uzyskania poprawy z użyciem trzeciego środka, natomiast podczas terapii dwoma lekami u pacjentów z HbA1c > 9,0% jest mniej prawdopodobne, aby osiągnąć cel terapeutyczny z trzecim lub czwartym lekiem przeciwcukrzycowym, więc należy rozważyć podawanie insuliny.</p>
<p>ADA (USA) 2013</p>	<p>Standardy opieki medycznej w cukrzycy</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 obejmują:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformina, jeśli nieprzeciwwskazana, jest preferowanym środkiem farmakologicznym rozpoczynającym leczenie cukrzycy typu 2 • Jeżeli monoterapia (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę. • U nowo zdiagnozowanych chorych na cukrzycę typu 2 z wyraźnie objawowym i / lub podwyższonym stężeniem glukozy we krwi i HbA1c, należy rozważyć terapię insulinową, z lub bez dodatkowych środków.
<p>CDA (Kanada) 2013</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dla zapobiegania i leczenia cukrzycy w Kanadzie</p>	<p>W przypadku braku osiągnięcia wyrównania metabolicznego w początkowym etapie leczenia, zalecane jest wprowadzenie do terapii kolejnego preparatu przeciwcukrzycowego (z innych grup leków, w tym insuliny) w celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c; jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego należy dołączyć kolejny lek z innej grupy lub insulinoterapię. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być zindywidualizowany. W ramach możliwych opcji terapeutycznych wymieniono m.in. inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).</p>
<p>ADA/EASD (USA) 2012</p>	<p>Leczenie cukrzycy typu 2</p>	<p>Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonilomocznik, TZD, DPP-4- w tym wildagliptyna, GLP-1). Wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.</p>
<p>IDF (Belgia) 2012</p>	<p>Ogólnoświatowe wytyczne do leczenia cukrzycy typu 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 pierwszą linię terapii stanowi metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań). Gdy poziom glukozy jest wysoki, w celu wywołania szybkiej odpowiedzi można zastosować sulfonilomocznik albo inhibitory alfa-glukozydazy. Środki te mogą być stosowane w leczeniu wstępnym, gdy nie można podać metforminy. • Druga linia terapii polega na dodaniu metforminy (jeżeli nie była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. • Trzecia linia terapii rozpoczyna się podaniem insuliny lub wprowadzeniem dodatkowego, trzeciego środka doustnego, którym może być lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<ul style="list-style-type: none"> • Czwartą linię terapii wprowadza się, gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie. Na tym etapie należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane. • Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.
ACP (USA) 2012	Doustne leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2: Wytyczne kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecenie 1: ACP zaleca dodanie terapii doustnej, farmakologicznej u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, gdy zmiana stylu życia, w tym odpowiednia dieta, aktywność fizyczna, i utrata masy ciała, nie wpłynęła na poprawę hiperglikemii. • Zalecenie 2: ACP zaleca, aby lekarze przepisywali monoterapię metforminą jako początkową terapię farmakologiczną w leczeniu cukrzycy typu 2. • Zalecenie 3: ACP zaleca dodanie drugiego leku do metforminy w leczeniu pacjentów z przewlekłą hiperglikemią, gdy zmiana stylu życia i metformina stosowana w monoterapii nie umożliwiają kontroli hiperglikemii.
SIGN (Szkocja) 2010	Leczenie cukrzycy. Narodowe wytyczne kliniczne.	<ul style="list-style-type: none"> • W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna) • U pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznik można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide). • Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. • Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.
NICE (Wielka Brytania) 2009 (2010)	Leczenie cukrzycy typu 2	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozpocząć leczenie metforminą u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz u których poziom glukozy we krwi jest niewłaściwie kontrolowany przez styl życia (dieta, aktywność fizyczna) • Leczenie metforminą może być także pierwszą linią terapii obniżającej poziom glukozy, u pacjentów bez nadwagi. • Jeżeli poziom glukozy pozostaje nadal wysoki, należy dodać do leczenia inny doustny środek przeciwcukrzycowy (zazwyczaj sulfonilomocznik). • Należy rozważyć podanie sulfonilomocznika jako leku pierwszej linii, gdy: <ul style="list-style-type: none"> - pacjent nie ma nadwagi - pacjent nie toleruje metforminy - jest potrzebna szybka odpowiedź ze względu na objawy hiperglikemii. • Jeżeli poziom glukozy we krwi nie jest właściwie kontrolowany wskazane jest dodanie innego doustnego środka przeciwcukrzycowego (DPP-4, tiazolidinonid) • W niektórych przypadkach wskazane jest także stosowanie GLP-1 • Należy rozważyć dodanie inhibitora DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) zamiast sulfonilomocznika jako drugiej linii skojarzeniu z metforminą w pierwszej linii, gdy kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje niewystarczająca (HbA_{1c} $\geq 6,5\%$) jeśli: <ul style="list-style-type: none"> - pacjent jest narażony na znaczne ryzyko wystąpienia hipoglikemii lub jej skutków (np. osoby starsze, osoby pracujące na wysokościach, lub osoby w określonych warunkach społecznych lub - pacjent nie toleruje sulfonilomocznika lub stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest przeciwwskazane. • Kontynuować terapię inhibitorami DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) jedynie jeśli u pacjenta odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie o co najmniej 0,5 punktu procentowego HbA_{1c} w ciągu 6 miesięcy). • W trzeciej linii leczenia zaleca się stosowanie skojarzeń: <ul style="list-style-type: none"> - tiazolidinonid + metformina + pochodna sulfonilomocznika - jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca (HbA_{1c} $\geq 7,5\%$), natomiast podawanie insuliny jest przeciwwskazane; - GLP-1 + metformina + pochodna sulfonilomocznika - jeśli kontrola poziomu glukozy we krwi pozostaje lub staje się niewystarczająca (HbA_{1c} $\geq 7,5\%$), wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi $\geq 35,0$ kg/m², natomiast leczenie insuliną jest przeciwwskazane.
AAACE/ACE (USA) 2009	Konsensus w sprawie leczenia cukrzycy typu 2: Algorytm kontroli glikemii	<p>W monoterapii, jeśli wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosi 6,5-7,5%, rekomendowane są: metformina, tiazolidinonid, inhibitory DPP-IV, inhibitory α-glukozydazy, których podawanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność, metformina jest najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w monoterapii i zazwyczaj stanowi najbardziej odpowiedni wybór w początkowym etapie leczenia (jeśli brak przeciwwskazań takich jak: choroby nerek, wątroby, wysokie ryzyko kwasicy mleczanowa oraz nietolerancja). Zaleca się również stosowanie pochodnych sulfonilomocznika, które działają szybko, jednak niosą za sobą ryzyko zwiększania masy ciała i wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>W większości przypadków w terapii skojarzonej zaleca się podawanie metforminy w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika, inhibitorem DPP-IV, agonistą receptora GLP-1 lub gliinidem. Inhibitory DPP-IV oraz agoniści receptora GLP-1 mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>glinidy i pochodne sulfonilomocznika. Inhibitory DPP-IV nie powodują przyrostu masy ciała. Agoniści receptora GLP-1 charakteryzują się natomiast wyższą skutecznością w obniżaniu poziomu glukozy poposiłkowej.</p> <p><u>W trójlekowej terapii doustnej zaleca się następujące skojarzenia (w populacji pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania metforminy):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + agonista GLP-1 + TZD; • metformina + agonista GLP-1 + glinid; • metformina + agonista GLP-1 + SFM; • metformina + inhibitor DPP-IV + TZD; • metformina + inhibitor DPP-IV + glinid • metformina + inhibitor DPP-IV + SFM.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 107. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
SMC (Szkocja) 2013	Vildagliptin (Galvus®) 50 mg Tablets (No: 875/13)	<p>Vildagliptin (Galvus) nie jest zalecana do stosowania w ramach NHS Szkocji.</p> <p>Wskazania: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w potrójnej terapii doustnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminy, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii • w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stabilna dawka insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii <p><u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC w zakresie oceny omawianego leku w ww. wskazaniach.</p>
AWMSG (Walia) 2013	Final Appraisal Recommendation Vildagliptin (Galvus®) 50 mg tabl. Reference No.1529	<p>Walijska Agencja AWMSG, rekomenduje niefinansowanie w ramach NHS Wales w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach potrójnej terapii doustnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminy, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; • w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie stałej dawki insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. <p><u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do NHS Wales w zakresie oceny omawianego leku w ww. wskazaniach.</p>
DHMA (Dania) 2012	Ponowna ocena stanu refundacji leków dla chorych na cukrzycę w grupie A10 ATC	<p>Produkt leczniczy Galvus jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, u których: nie jest możliwe osiągnięcie kontroli glikemicznej za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych; występuje nietolerancja metforminy lub przeciwwskazania do jej stosowania;</p> <p>Wildagliptyna może być podawana w terapii skojarzonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą – gdy nie jest możliwe uzyskanie kontroli glikemicznej za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii; • sulfonilomocznikiem – gdy nie jest możliwe uzyskanie kontroli glikemicznej za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, bądź występuje nietolerancja metforminy lub jej stosowanie jest przeciwwskazane; • glitazonem – gdy kontrola glikemii jest niewystarczająca oraz wskazane jest stosowanie glitazonu.
PBAC (Australia) 2010	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT VILDAGLIPTIN, tablet, 50 mg, Galvus®	<p>Wildagliptyna jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Rekomendowana w schemacie 2-lekowym z metforminą lub sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których HbA1C jest większy niż 7% pomimo leczenia metforminą, sulfonilomocznikiem, ich kombinacją bądź pochodnymi. Wildagliptyna wykazuje nie gorszą skuteczność niż sitagliptyna, lecz jest mniej kosztowna.</p> <p><u>Ograniczenie:</u> Wildagliptyna nie jest zalecana w przypadku stosowania w 3-lekowym schemacie (z metforminą + pochodną sulfonilomocznika), w monoterapii lub w skojarzeniu z tiazolidynodionem (glitazon) – brak uzasadnienia.</p>
SMC (Szkocja) 2009	Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®) No. (571/09)	<p>Wildagliptyna (Galvus) została dopuszczona do stosowania w NHS Szkocji w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach podwójnej terapii doustnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub dla których terapia metforminą jest niewłaściwa z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.</p>
PTAC (Nowa Zelandia) 2009	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee	<p>Komitet PTAC odrzuca wniosek dot. finansowania widaagliptyny (Galvus) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Komitet zauważył, że większość spośród 14 badań (III fazy) charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji / podawania leku. Badania wykazały, że wildagliptyna skuteczniej niż placebo obniżała poziom HbA1c, natomiast mniej skutecznie od innych substancji czynnych. W odniesieniu do propozycji poziomu finansowania Komitet uważa, że wildagliptyna wykazuje podobny efekt terapeutyczny jak metformina, sulfonilomocznik, glitazon i akarboza.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>Komitet przyznaje, że wildagliptyna mogłaby być stosowana w skojarzeniu z metforminą. Z kolei dostępnych jest zbyt mało dowodów nt. stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, glitazonem czy akarbozą. Dodatkowo Komitet przyznaje, że wildagliptyna mogłaby być stosowana w przypadku braku kontroli glikemicznej po monoterapii metforminą, sulfonilomocznikiem, glitazonem lub akarbozą.</p> <p>Komitet uznał, że profil bezpieczeństwa wildagliptyny nie jest wystarczająco poznany, w oparciu o przedstawione badania – zbyt krótki okres obserwacji.</p> <p>Komitet uznał, że lek może generować dodatkowe koszty dla sektora publicznego w postaci wystąpienia nieprzewidzianych / jak dotąd niepoznanych działań niepożądanych. Dodatkowo Komitet przyznaj, że niezbędne są dane z dłuższego okresu obserwacji.</p>
HAS (Francja) 2008	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION GALVUS 50 mg, tabletki	Rada Przejrzystości zaleca refundowanie leku Galvus (opakowania 30 oraz 60 tabl.) na poziomie 65%. Dopuszczone do użytku zgodnie ze wskazaniem w szpitalach oraz różnych instytucjach pożytku publicznego są opakowania zawierające 30, 60 lub 90 tabl. leku Galvus.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 108. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania leku Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTD 2013	+		1) Monoterapia metforminą (przy nietolerancji metforminy inhibitory DPP4 / sulfonilomocznik) 2) Zalecana terapia dwulekowa (metformina + 1 lek z grupy: sulfonilomocznika / inhibitory DPP-4) 3) Zalecana terapia trójlekowa (metformina + 2 leki z grupy: pochodne sulfonilomocznika / inhibitory a-glukozydazy / inhibitory DPP-4 / agoniści receptora GLP-1) 4) Zalecana insulina bazowa (insulina NPH, analog długodziałający)
	USA	AACE 2013	+		1) Leczenie skojarzone a) Zalecana terapia skojarzona z metforminą (dwulekowa) b) Zalecana terapia dwulekowa (przy nietolerancji metforminy) c) Kombinacja doustnych tabletek lub kapsułek zawierających metforminę plus inhibitor DPP-4 / pioglitazon tiazolidynodion / sulfonilomocznik 2) Terapia trójlekowa (inhibitory DPP-4 (wildagliptyna) , agoniści receptora GLP + metforminą i tiazolidynodion / sulfonilomocznik)
		ADA 2013			1) Monoterapia metforminą 2) Przy braku skuteczności metforminy: antagoniści receptora GLP-1 / insulina. Brak informacji o wildagliptynie
	Kanada	CDA 2013	+		1) Leczenie zindywidualizowane: zalecane inhibitory DPP-4 (w tym: sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd). Brak informacji o wildagliptynie
	USA	ADA/EASD2012	+		1) Monoterapia metforminą 2) Kombinacja 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonilomocznik, tiazolidynodion, inhibitory DPP-4- w tym wildagliptyna , agoniści GLP-1) 3) W przypadku braku skuteczności ww opcji zalecana insulinoterapia

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			Uwagi		
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna			
Belgia	IDF 2012	+			1) Monoterapia metforminą lub sulfonilomocznik / inhibitory alfa-glukozydazy (w celu uzyskania szybszej odp.) 2) Metformina + inhibitory alfa-glukozydazy / inhibitory DPP-4 / tiazolidynodion 3) insulina lub wprowadzenie trzeciego środka doustnego (inhibitor alfa-glukozydazy / inhibitor DPP-4 / tiazolidynodion / antagonistą receptora GLP-1)		
USA	ACP 2012				1) Monoterapia metforminą 2) Dodanie drugiego leku do metforminy Nie zawiera informacji o wildagliptynie		
Szkocja	SIGN 2010	+			1) Zalecane inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna) 2) U pacjentów otyłych przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznik zalecany agonista receptora GLP-1 3) Insulinoterapii + kontynuacja doustnej terapii metforminą i sulfonilomocznikiem 4) Antagoniści receptora GLP-1 dodawane jako trzeci lek		
Wielka Brytania	NICE2009 (2010)	+			1) Monoterapia metforminą / sulfonilomocznikiem 2) Przy braku skuteczności inhibitory DPP-4 / tiazolidynodion / agonista GLP-1 3) Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) zamiast sulfonilomocznika w ramach II linii 4) Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) w skojarzeniu z metforminą w I linii, gdy kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje niewystarczająca.		
USA	AACE/ ACE2009	+			1) Monoterapia (metformina / tiazolidynodion / inhibitory DPP-IV / inhibitory α-glukozydaz) 2) Terapia skojarzona (metformina + sulfonilomocznik / inhibitor DPP-IV, agonista receptora GLP-1 / glinid 3) Trójlekowa terapia (w populacji pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania metforminy): a) metformina + agonista GLP-1 + TZD; b) metformina + agonista GLP-1 + glinid; c) metformina + agonista GLP-1 + SFM; d) metformina + inhibitor DPP-IV + TZD; e) metformina + inhibitor DPP-IV + glinid f) metformina + inhibitor DPP-IV + SFM.		
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2013			+	1) Niezalecana terapia trójlekowa (wildagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą) <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wniosku dot. oceny leku Galvus w omawianych wskazaniach.	
	Walia	AWMSG 2013				+	1) Niezalecana terapia trójlekowa (wildagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą) <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie złożył do NHS wniosku dot. oceny leku Galvus w omawianych wskazaniach.
	Dania	DHMA 2012	+				1) Monoterapia metforminą 2) Zalecana terapia skojarzona: wildagliptyna + metformina / sulfonilomocznik / glitazon)
	Australia	PBAC 2010		+			1) Zalecana terapia dwulekowa: wildagliptyna + metformina / sulfonilomocznik) <u>Ograniczenie:</u> niezalecana terapia trójlekowa: wildagliptyna + metformina + sulfonilomocznik)
	Szkocja	SMC 2009	+				1) Zalecana terapia dwulekowa (wildagliptyna + sulfonilomocznik)
	Nowa Zelandia	PTAC 2009				+	1) Niezalecana terapia wildagliptyną (Galvus) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. <u>Uzasadnienie:</u>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
					Komitet uznał, że lek może generować dodatkowe koszty dla sektora publicznego w postaci wystąpienia nieprzewidzianych / jak dotąd niepoznanych działań niepożądanych. Dodatkowo Komitet przyznaj, że niezbędne są dane z dłuższego okresu obserwacji.
Francja	HAS 2008	+			Galvus 30 i 60 tabl. – 65% refundacja

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 109. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Galvus wildagliptyna 50mg 28 tab

Państwo	Ceny zbytu netto		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto			
Austria					
Belgia					
Bułgaria					
Cypr					
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
Litwa					
Luksemburg					
Łotwa					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
Portugalia					
Rumunia					
Słowacja					
Słowenia					
Szwajcaria					
Szwecja					
Węgry					
Wielka Brytania					

Państwo	Ceny zbytu netto		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto			
Włochy					

Tabela 110. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Galvus wildagliptyna 50mg 56 tab

Państwo	Ceny zbytu netto		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto			
Austria					
Belgia					
Bułgaria					
Cypr					
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
Litwa					
Luksemburg					
Łotwa					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
Portugalia					
Rumunia					
Słowacja					
Słowenia					
Szwajcaria					
Szwecja					
Węgry					
Wielka Brytania					
Włochy					

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 111. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	<p>Tak, ponieważ inhibitory DPP-4 (DPP-4 inh), w tym wildagliptyna, stanowią w moim przekonaniu postęp w terapii cukrzycy typu 2 (T2DM). Motywuję to następującymi cechami wildagliptyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie stwarza poważnego zagrożenia hipoglikemią, zwłaszcza ciężką wykazuje neutralny wpływ na masę ciała wydaje się, że podobnie jak i inne leki z tej grupy, może hamować progresję choroby zmniejszając dynamikę apoptozy komórek beta trzustki jest stosunkowo dobrze tolerowana, objawy nietolerancji są na ogół słabo nasilone i zwykle krótkotrwałe sugeruje się bezpieczne działanie w zakresie układu krążenia 	<p>Z kolei za tym stanowiskiem przemawia stosunkowo małe doświadczenie ze stosowaniem wildagliptyny (zaledwie kilkuletnia obecność na rynku farmaceutycznym, bardzo małe doświadczenie lekarzy polskich, brak wystarczającej liczby badań, zwłaszcza długoterminowo oceniających skuteczność i bezpieczeństwo). Na marginesie pragnę dodać, że w moim przekonaniu w przypadku braku odpowiedzi na dwa doustne leki hipoglikemizujące tj metformina+ pochodna sulfonilomocznika (PSU) istnieją silniejsze i racjonalniejsze wskazania do dołączenia insuliny ludzkiej lub przejścia na monoterapię insuliną ludzką niż dołączanie leku o słabym działaniu hipoglikemizującym.</p>	<p>Reasumując, oceniając stosunek korzyści do ryzyka, przychyliam się do rozważenia refundacji obu wymienionych preparatów. Zwracam jednak uwagę, że niedawno opublikowane dane z badania SAVOR-TIM1 53 oraz EXAMINE wskazują na zwiększenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia chorych leczonych saksagliptyną i alogliptyną. Zwrócono również uwagę na częstsze występowanie hipoglikemii u chorych, u których do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego dołączono saksagliptynę. Podkreślić również pragnę, że ukazało się opracowanie Butler AE i wsp., co prawda niezwykle kontrowersyjne, wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów trzustki.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 06.09.2013 znak: MZ-PLR-460-19387-2/MKR/13, MZ-PLR-460-19388-2/MKR/13 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 we wskazaniu leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:

w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Problem zdrowotny

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

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Dopowikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy, insulinę.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków: leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonilomocznika (PSM); leki antyhiperglikemiczne: pochodne biguanidu (metformina), leki hamujące α -glukozydazy (α G), inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptykami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkrety).

Przedstawicielami grupy leków DPP-4 są wildagliptyna i sitagliptyna. Wildagliptynę stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych o niedostatecznej kontroli glikemii przy terapii dwoma lekami doustnymi, natomiast sitagliptyna jest wskazana do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz w skojarzeniu z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 należą:

- Metformina (w monoterapii lub stosowana w terapii skojarzonej z OAD)
- Insuliny bazalne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2: średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH, neutral protamin Hagedorn); o długim czasie działania: insulina glargine, insulina detemir.
- Pochodne sulfonilomocznika jako terapia dodana do metforminy;
- Leki inkretynowe: inhibitory peptydazy dipeptydowej IV (DPP-4: sitagliptyna i wildagliptyna) jako terapia dodana do metforminy, leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy,
- Inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu, można wyróżnić:

- Insulina detemir (Levemir);
- Insulina glargine (Lantus);
- Insulina NPH (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Humulin N, Humulin N Pen, Polhumin N);
- Metformina (Avamina, Eform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformax SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Metral, Siofor);
- Pochodne sulfonilomocznika: gliclazidum (Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Symazide), glimepiridum (Amaryl 1, Amaryl 2, Amaryl 3, Amaryl 4, Avaron, Diaril, Glibetic, Glidiamid, GlimeHexal, Glimepiride Accord, Glipid, Glitoprel, Pemidal, Symglic), glipizidum (Glipizide BP) – finansowane we wskazaniu: cukrzyca;
- Akarboza (Adeksa, Glucobay) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca.

Natomiast leki inkretynowe (inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Skuteczność kliniczna

Analiza podstawowa – porównanie bezpośrednie:

- wildagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina (WIL/MET vs GLI/MET) – 1 RCT
- wildagliptyna + metformina vs gliklazyd + metformina (WIL/MET vs GLK/MET) – 1 RCT
- wildagliptyna + glimepiryd vs placebo + glimepiryd (WIL/GLI vs PL/GLI) – 1 RCT
- wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd (WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI) – 1 RCT

Analiza dodatkowa – porównanie pośrednie metodą Buchera:

- wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd – 1 RCT
- insulina glargine + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd – 1 RCT

WIL/MET vs GLI/MET

- Istotna statystycznie (IS) przewaga WIL/MET w porównaniu do GLI/MET w spadku masy ciała zarówno po 52 jak i 104 tyg. leczenia.
- IS różnice na korzyść WIL/MET w częstości występowania hipoglikemii ogółem. W grupie leczonej WIL/MET nie odnotowano przypadków hipoglikemii ciężkiej zarówno w okresie obserwacji równym 52 tyg., jak i 104 tyg.
- Zarówno po 52 i 104 tyg. leczenia w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej.
- Wykazano różnice IS na korzyść WIL/MET w zmniejszeniu udziału proinsuliny w sekcji komórek beta po 104 tygodniach obserwacji.
- W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poposiłkowego stężenia glukozy oraz wzrost parametru ISR-G.
- W grupie WIL/MET zaobserwowano istotny spadek poposiłkowego stężenia glukagonu, podczas gdy w grupie GLI/MET zarejestrowano wzrost tego parametru.
- IS większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej odnotowano w grupie GLI/MET, natomiast w grupie WIL/MET większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagopodobnego.

WIL/MET vs GLK/MET

- W grupie WIL/MET (n=6) odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii w porównaniu do grupy GLK/MET (n=11).
- Terapia WIL/MET jest nie gorsza w redukcji HbA1c niż terapia GLK/MET po 52 tyg. leczenia. Odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję HbA1c do wartości < 7% rozłożyły się równomiernie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi – wynik nieistotny statystycznie (NS).
- W grupie GLK/MET IS częściej odnotowywano po 52 tyg. badania redukcję hemoglobiny glikowanej do wartości HbA1c ≤ 6,5% w porównaniu do grupy WIL/MET.
- Leczenie WIL/MET jest terapią nie gorszą niż terapia GLK/MET w poprawie kontroli glikemii mierzonej FPG.
- W grupie WIL/MET wystąpił mniejszy przyrost masy ciała (+0,08 kg) w porównaniu do grupy GLK/MET (wzrost masy ciała o 1,36 kg).

WIL/GLI vs PL/GLI

- IS przewaga terapii WIL/GLI w porównaniu do PL/GLI w: średniej zmianie poziomu Hb1C względem wartości wyjściowej, redukcji Hb1C do poziomu <7% oraz redukcji poziomu Hb1C o ≥ 0,7%.
- Terapia WIL/GLI przyczynia się do poprawy zmiany aktywności komórek β. Różnica średnich zmian pomiędzy grupami po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 4,1 (± 1,8) (p = 0,024).
- Wykazano IS różnicę średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami w stężeniu glukozy poposiłkowej na korzyść WIL/GLI.
- W pozostałych punktach końcowych (średnia zmiana poziomu glukozy na czczo, średnia zmiana masy ciała, częstość występowania hipoglikemii) nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

- Terapia WIL/MET/GLI w porównaniu z PL/MET/GLI przyniosła IS korzyści w następujących punktach końcowych: średnia zmiana poziomu HbA1C względem wartości wyjściowych, redukcja

HbA1C do poziomu < 7% oraz redukcja poziomu HbA1C \leq 6,5%, średnia zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowych.

- Nie wykazano różnic IS pomiędzy porównywanymi grupami w szansie wystąpienia po 24-tygodniowej terapii hipoglikemii oraz hipoglikemii ciężkiej

Wildagliptyna vs insulinoterapia (GLARG) (pośrednia analiza porównawcza)

- Wyniki analizy pośredniej wskazują na porównywalną skuteczność pomiędzy WIL i GLARG u pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie analizowanych punktów końcowych.
- Różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy WIL a GLARG wyniosła -0,09 (95% CI: -0,28; 0,46).

Bezpieczeństwo stosowania

WIL/MET vs GLI/MET

- WIL/MET w dawce 50 mg 2x dziennie jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa.
- Wyniki uzyskane po 52 tyg. leczenia są zbieżne z wynikami uzyskanymi po 104 tyg.
- Po 104 tyg. terapii wykazano IS różnice na korzyść WIL/MET w ocenie następujących punktów końcowych: działań niepożądanych (DN) ogółem, DN związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia DN, pozostałych klinicznie istotnych DN ogółem oraz pozostałych klinicznie istotnych DN związanych z obrzękiem.
- Częstość występowania zgonów po 2 latach leczenia w obu analizowanych grupach była zbliżona (brak różnic IS) oraz nie przekraczała 0,5%.
- Brak przypadków zgonów, bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem. Wykazano IS różnice na korzyść WIL/MET w częstości występowania zawału mięśnia serca.
- Wykazano IS różnice na korzyść WIL/MET w szansie wystąpienia następujących DN: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz obrzęk obwodowy (104 tyg.)
- W przypadku pozostałych ocenianych po 104 tyg. leczenia DN (rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane CCV oraz klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM) nie uzyskano różnic IS pomiędzy WIL a GLI.

WIL/MET vs GLK/MET

- Wykazano IS różnice na korzyść WIL/MET dla takich punktów końcowych jak: działania niepożądane związane z leczeniem, astenia, drżenie oraz pocenie się.
- W przypadku pozostałych DN nie wykazano różnicy IS.

WIL/GLI vs PL/GLI

- IS różnice na korzyść WIL/GLI zanotowano w następujących punktach końcowych: rezygnacja z badania ogółem oraz bezsenność.
- IS wyniki na korzyść PL/GLI zaobserwowano w przypadku: osłabienia oraz infekcji górnych dróg oddechowych.
- Nie odnotowano IS różnic w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych: rezygnacja z badania z powodu DN, z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne DN, DN ogółem.
- W czasie trwania badania nie odnotowano zgonów.
- Następujące DN: osłabienie, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, ból głowy, drżenie, nadmierne pocenie, zapalenie zatok, ból pleców, zmęczenie oraz hiperlipidemia występowały nieznacznie częściej w grupie pacjentów poddanych terapii WIL/GLI vs PL/GLI.

WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

- W 24-tyg. leczenia nie odnotowano IS różnic dla porównania WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI w szansie wystąpienia zgonów, rezygnacji pacjentów z badania ogółem, rezygnacji z badania z powodu DN, DN ogółem oraz poważnych DN.
- Nie wykazano IS dla większości DN według *System Organ Class (SOC)* oraz występujących u \geq 2% pacjentów. Jedynie w przypadku zaburzeń związanych z układem nerwowym, zaburzeń skórnych oraz związanych z tkanką podskórną, jak również w szansie wystąpienia nadmiernego pocenia pomiędzy porównywanymi grupami wykazano różnice IS na korzyść PL/MET/GLI.

Wildagliptyna vs insulinoterapia (pośrednia analiza porównawcza)

- Nie wykazano IS różnic w szansie wystąpienia: rezygnacji pacjentów z badania z powodu DN, DN ogółem, poważnych DN, jak również większości DN pogrupowanych według SOC oraz poszczególnych DN (zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, bóle głowy, zapalenie gardła, oraz bóle pleców).
- Różnice IS na korzyść insulinoterapii wykazano jedynie w szansie wystąpienia rezygnacji pacjentów z badania ogółem oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.
- W przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego wykazano IS różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść terapii WIL.
- Zarówno w grupie WIL/MET/GLI, jak i w grupie GLARG/MET/GLI nie odnotowano zgonów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w [REDAKTOWANO] dla porównania terapii: wildagliptyną (Galvus®) w skojarzeniu z metforminą, glibepirydem (terapię dwulekową) albo z metforminą i glibepirydem (terapia trójlekowa) w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z odpowiednio – metforminą w połączeniu z glibepirydem, glibepirydem w połączeniu z placebo albo insuliną glargine w połączeniu z metforminą i glibepirydem.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badań randomizowanych), że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu:

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy rozważono dwa warianty, a dla każdego z nich dwa scenariusze sytuacyjne:

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

o

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:

Zalecenia PTD 2013 (Polska)

- Monoterapia metforminą (przy nietolerancji metforminy **inhibitory DPP4** / sulfonilomocznik)
- Terapia dwulekowa (metformina + 1 lek z grupy: sulfonilomocznik / **inhibitory DPP-4**)
- Terapia trójlekowa (metformina + 2 leki z grupy: sulfonilomocznik / inhibitory α-glukozydazy / **inhibitory DPP-4** / agoniści receptora GLP-1)
- Insulina bazowa (insulina NPH, analog długodziałający)

Zalecenia AACE 2013 (USA)

- Terapia dwulekowa metformina + **inhibitor DPP-4** / pioglitazon tiazolidynodion / sulfonilomocznik
- Terapia trójlekowa (**inhibitory DPP-4 (wildagliptyna)** / agoniści receptora GLP + metforminą + tiazolidynodion / sulfonilomocznik

Zalecenia ADA 2013 (USA)

- Monoterapia metforminą
- Przy braku skuteczności metforminy: antagoniści receptora GLP-1 / insulina.
- **Brak informacji o wildagliptynie**

Zalecenia CDA 2013 (Kanada)

- Leczenie zindywidualizowane: **inhibitory DPP-4** (w tym: sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).

Zalecenia ADA/EASD2012 (USA)

- Monoterapia metforminą
- Kombinacja 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych (sulfonilomocznik, tiazolidynodion, **inhibitory DPP-4- w tym wildagliptyna**, agoniści GLP-1)
- W przypadku braku skuteczności ww. opcji zalecana insulinoterapia

Zalecenia IDF 2012 (Belgia)

- Monoterapia metforminą lub sulfonilomocznik / inhibitory alfa-glukozydazy
- Metformina + inhibitory alfa-glukozydazy / **inhibitory DPP-4** / tiazolidynodion
- Insulina lub wprowadzenie trzeciego środka doustnego (inhibitor alfa-glukozydazy / **inhibitor DPP-4** / tiazolidynodion / antagonista receptora GLP-1)

Zalecenia ACP 2012 (USA)

- Monoterapia metforminą
- Dodanie drugiego leku do metforminy
- **Brak informacji o wildagliptynie**

Zalecenia SIGN 2010 (Szkocja)

- **Inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna)**
- U pacjentów otyłych przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznik zalecany agonista receptora GLP-1
- Insulinoterapii + kontynuacja doustnej terapii metforminą i sulfonilomocznikiem
- Antagoniści receptora GLP-1 dodawane jako trzeci lek

Zalecenia NICE 2010 (Wielka Brytania)

- Monoterapia metforminą / sulfonilomocznikiem
- Przy braku skuteczności ww. terapii **inhibitory DPP-4** / tiazolidinonid / agoniści GLP-1
- **Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna)** zamiast sulfonilomocznika w ramach II linii
- **Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna)** w skojarzeniu z metforminą w I linii, gdy kontrola stężenia glukozy we krwi pozostaje niewystarczająca.

Zalecenia AACE/ACE2009 (USA)

- Monoterapia (metformina / tiazolidynodiony / **inhibitory DPP-IV** / inhibitory α -glukozydaz)
- Terapia skojarzona (metformina + sulfonilomocznik / **inhibitor DPP-IV**, agonista receptora GLP-1 / glinid)
- Trójlekowa terapia (w populacji pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania metforminy): metformina + agonista GLP-1 + TZD; metformina + agonista GLP-1 + glinid; metformina + agonista GLP-1 + sulfonilomocznik; metformina + **inhibitor DPP-IV** + TZD; metformina + **inhibitor DPP-IV** + glinid; metformina + **inhibitor DPP-IV** + sulfonilomocznik.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Galvus (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

SMC 2013 (Szkocja)

- Niezalecana terapia trójlekowa (**wildagliptyna** w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą)

Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wniosku dot. oceny leku Galvus w omawianych wskazaniach.

AWMSG 2013 (Walia)

- Niezalecana terapia trójlekowa (wildagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą)

Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie złożył do NHS wniosku dot. oceny leku Galvus w omawianych wskazaniach.

DHMA 2012 (Dania)

- Zalecana monoterapia metforminą
- Zalecana terapia skojarzona: **wildagliptyna** + metformina / sulfonilomocznik / glitazon)

PBAC 2010 (Australia)

- Zalecana terapia dwulekowa: **wildagliptyna** + metformina / sulfonilomocznik)
- Niezalecana terapia trójlekowa: **wildagliptyna** + metformina + sulfonilomocznik)

Uzasadnienie: brak

SMC 2009 (Szkocja)

- Zalecana terapia dwulekowa (wildagliptyna + sulfonilomocznik)

PTAC 2009 (Nowa Zelandia)

- Niezalecana terapia wildagliptyną (Galvus) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2

HAS 2008 (Francja)

- Zalecany lek Galvus 30 i 60 tabl. w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 przy 65% refundacji

Uwagi dodatkowe

Opinia eksperta klinicznego – „Reasumując, oceniając stosunek korzyści do ryzyka, przychyliam się do rozważenia refundacji obu wymienionych preparatów. Zwracam jednak uwagę, że niedawno opublikowane dane z badania SAVOR-TIM1 53 oraz EXAMINE wskazują na zwiększenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia chorych leczonych saksagliptyną i alogliptyną. Zwrócono również uwagę na częstsze występowanie hipoglikemii u chorych, u których do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego dołączono saksagliptynę. Podkreślić również pragnę, że ukazało się opracowanie Butler AE i wsp., co prawda niezwykle kontrowersyjne, wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów trzustki.”

12. Źródła

Piśmiennictwo

1. Ahren B, Foley JE, Ferrannini E et al. Changes in prandial glucagon levels after a 2-year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2010; 33: 730–732.
2. All Wales Medicines Strategy Group. Vildagliptin (Galvus) for the treatment of type 2 diabetes mellitus in adults as triple oral therapy in combination with a sulphonylurea or in combination with insulin. AWMSG 2013. <http://awmsg.org/> (dostęp w dniu 2013.10.10)
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*, 2013; 36(1). http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full (dostęp w dniu 2013.10.10)
4. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2007; 298(2):194-206.
5. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Ther* 2012;34(6):1247-58.
6. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther* 2012;37(4):386-98.
7. Canadian Diabetes Association. A Publication of the Professional Sections of the Canadian Diabetes Association. *Canadian Journal of Diabetes* 2013; 37(1). <http://www.diabetes.ca/publications/cjd/> (dostęp w dniu 2013.10.10)
8. Charakterystyka produktu leczniczego Galvus®
9. Danish Health and Medicine Authority (DHMA), Medicintilskudsnævnet, Forslag til indstilling Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod diabetes i ATC-gruppe A10, July 2012.
10. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(8):762-7.
11. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2011;13(7):594-603.
12. Fakhoury WKH, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010;86(1):44-57.
13. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S, Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Feb;11(2):157-66.
14. Filozof C, Gautier JF: A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: A 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010, 27: 318-326.
15. Garber AJ, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. AACE 2013 <https://www.aace.com/files/consensus-statement.pdf> (dostęp w dniu 2013.10.10)
16. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjornsdottir S, Camisasca RP et al.: Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008, 10: 1047-1056.
17. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012.
18. Haute Autorité de Santé (HAS), TRANSPARENCY COMMITTEE, GALVUS 50 mg, tablet December 2008.
19. Institut Catala de la Salut. Vildagliptina. ISC 2008 <http://www.gencat.cat/ics/> (dostęp w dniu 2013.10.10)
20. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF 2012. <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf> (dostęp w dniu 2013.10.10)

21. Islet enhancer vildagliptin: a powerful partner with metformin for the treatment of patients with type 2 diabetes-EASD 2008" (data on file).
22. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* (Online) 2012;344(7850):17.
23. Kleefstra N, Van Hateren KJJ, Houweling ST, Verhoeven S, Kooy A, Goudswaard AN, et al. New antidiabetic agents in type 2 diabetes: A literature review. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154(9):393-402.
24. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010 Jun;12(6):495-509.
25. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(9):810-20.
26. Lukashevich V, Wang S, Del Prato M, Araga W, Kothny. Vildagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on dual metformin plus sulphonylurea therapy. Presented at the 48th European Association for the Study of Diabetes, 2012, 1-5th Oct, Berlin, Germany (poster).
27. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Sep; 12 (9):780-9.
28. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(2):112-20.
29. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(4):362-72.
30. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34(11):2474-6.
31. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27(SUPPL. 3):57-64.
32. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl [dipeptidyl] peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2010;20(4):224-35.
33. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012;29(1):14-25.
34. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. NICE 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf> (dostęp w dniu 2013.10.10)
35. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2010;30(5):463-84.
36. Neumiller JJ. Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: Implications for treatment. *Clin Ther* 2011;33(5):528-76.
37. OSTEBA, Vildagliptina, INFORME DE EVALUACIÓN, Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de EusScottish Medicines Consortium, Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®) SMC No. (826/12), December 2012.kadi, 2008.
38. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46(11):1453-69.
39. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DSH, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110(6):826-33.
40. Petroleum Technology Alliance of Canada. PTAC meeting held 12 & 13 November 2009. PTAC 2009 <http://www.pharmac.govt.nz/2010/01/29/2009-11%20PTAC%20minutes%20for%20web%20publishing.pdf> (dostęp w dniu 2013.10.10)
41. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document – Vildagliptin, march 2010.

42. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, supl. A. PTD 2013 www.dk.viamedica.pl (dostęp w dniu 2013.10.10)
43. Qaseem A, et.al. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;156:218-231. <http://annals.org/article.aspx?articleid=1033354> (dostęp w dniu 2013.10.10)
44. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A review. *Clin Ther* 2011;33(11):1609-29.
45. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008; Issue 2.*
46. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(4):753-68.
47. Rodbard HW, et.al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *AACE/ACE* 2009 <http://www.advocatehealth.com/documents/clinicalevents/Glycemic%20Control%20Algorithm.pdf> (dostęp w dniu 2013.10.10)
48. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009; 52(10): 2046-2055. Epub 2009 Aug 14.
49. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012 Apr;38(2):89-101.
50. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(5):405-18.
51. Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Couturier A., Ligueros-Saylan. Assessing The cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12; 485-494, 2010.
52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline (116). SIGN 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> (dostęp w dniu 2013.10.10)
53. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33(8):1859-64.
54. SILVIO E. Management of Hyperglycemia in Type2 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; 35. <http://care.diabetesjournals.org/content/35/6/1364.full.pdf+html> (dostęp w dniu 2013.10.10)
55. Study No. CLAF237A23152. A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Clinical Trial Results Database, Novartis* (streszczenie protokołu badania NCT 01233622 opublikowanego na stronie Firmy Zlecającej).
56. Study No. CLAF237A238. Möckler V., Callegari F., Foley J., Holmes D. Multicenter, randomized, double-blind active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (protokół badania).
57. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010 Jul;14(36):1-248.29.
58. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. (poz. 31). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32537> (dostęp w dniu 2013.10.10)

13. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla wildagliptyny (Galvus®) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. ██████████ Kraków, lipiec 2013 r.
- Zal. 2. Analiza efektywności klinicznej dla wildagliptyny (Galvus®) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. ██████████ Kraków 2013 r.
- Zal. 3. Analiza użyteczności kosztów produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. ██████████ Kraków 2013 r.
- Zal. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Galvus® (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. ██████████ Kraków 2013 r.
- Zal. 5. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna). ██████████ Kraków, lipiec 2013 r.
- Zal. 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Tabela 112. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r) – pochodne biguanidu, pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α -glukozydazy,

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie -biorcy
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	59099 90893 423	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfaglukozydazy - akarboza	10,44	14,78	14,78	Cukrzyca	30%	4,43
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	59099 90285 518	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfaglukozydazy - akarboza	13,93	18,49	14,78	Cukrzyca	30%	8,14
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	59099 90285 419	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfaglukozydazy - akarboza	11,02	13,84	7,39	Cukrzyca	30%	8,67
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	59099 90335 541	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inh bitory alfaglukozydazy - akarboza	32,94	39,74	22,17	Cukrzyca	30%	24,22
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90765 379	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,11	4,52	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,53
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90765 386	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,38	8,38	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90765 393	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,47	6,79	6,79	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90765 409	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,77	13,92	13,92	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90765 423	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,5	8,15	8,15	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie-biorcy
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	59099 90765 430	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,56	16,17	16,17	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90698 141	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,16	8,85	8,38	Cukrzyca	ryczałt	3,67
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	59099 90698 172	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	8,42	12,16	12,16	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90698 257	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	7,99	12,03	12,03	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	59099 90698 271	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,96	18,33	18,33	Cukrzyca	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90078 943	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,43	4,85	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,86
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90078 950	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,87	9,6	8,38	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90078 974	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,78	8,45	8,38	Cukrzyca	ryczałt	3,27
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90078 981	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	11,88	16,52	16,52	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90079 001	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	7,09	7,09	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	59099 90079 025	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,61	13,76	13,76	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	blister 60 sztuk	59099 90789 306	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,91	14,06	14,06	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 90717 248	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,36	9,06	8,38	Cukrzyca	ryczałt	3,88
Metforminum	Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	59099 90789 276	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,05	5,5	4,19	Cukrzyca	ryczałt	4,51
Metforminum	Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	59099 90789 290	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,83	8,22	7,12	Cukrzyca	ryczałt	4,3
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 90213 429	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	14,04	16,7	6,29	Cukrzyca	ryczałt	13,61

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu -biorcy
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	59099 90213 436	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	27,22	32,07	12,57	Cukrzyca	ryczałt	22,7
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 90624 751	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	10,31	12,14	4,19	Cukrzyca	ryczałt	11,15
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	59099 90624 768	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	18,14	21,55	8,38	Cukrzyca	ryczałt	16,37
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	59099 90864 461	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	36,29	42,39	16,76	Cukrzyca	ryczałt	28,83
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	59099 90654 598	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,4	8,04	8,04	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	59099 91033 019	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,02	4,41	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,42
Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	59099 91032 913	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4	6,29	6,29	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90053 056	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,72	8,38	8,38	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformax 500, tabl. , 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 90126 316	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,43	4,85	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,86
Metforminum	Metformax 850, tabl. , 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90450 718	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,4	7,77	7,12	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90652 112	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,07	10,83	4,19	Cukrzyca	ryczałt	9,84
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90705 474	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,48	3,85	3,85	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90705 726	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,56	5,81	5,81	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90705 894	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,48	7,07	7,07	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Galena, tabl. , 500 mg	30 tabl.	59099 90462 018	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,19	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metformin Galena, tabl. , 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 90928 019	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	4,75	7,09	7,09	Cukrzyca	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie -biorcy
Metforminum	Metfor, tabl. , 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90495 115	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,19	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metral, tabl. , 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 91090 319	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,81	4,19	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Metral, tabl. , 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 91090 418	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,89	6,16	6,16	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 90220 984	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,16	8,85	8,38	Cukrzyca	ryczałt	3,67
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	59099 90220 991	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	12,73	17,41	16,76	Cukrzyca	ryczałt	3,85
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	59099 90221 004	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	19,09	25,37	25,14	Cukrzyca	ryczałt	5,03
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	59099 90221 028	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	25,46	33,12	33,12	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	59099 90457 212	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,35	4,77	4,19	Cukrzyca	ryczałt	3,78
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	59099 90457 229	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	6,87	9,6	8,38	Cukrzyca	ryczałt	4,42
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	59099 90457 311	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	5,18	7,53	7,12	Cukrzyca	ryczałt	3,61
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	59099 90457 328	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	9,72	13,86	13,86	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Gliclazidum	Diabrezide, tabl. , 80 mg	40 tabl.	59099 90359 912	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	11,02	13,64	6,42	Cukrzyca	ryczałt	10,42
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	59099 90795 093	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	14,53	18,12	9,63	Cukrzyca	ryczałt	11,69
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	59099 90443 017	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	27	31,34	9,63	Cukrzyca	ryczałt	24,91
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	59099 90774 746	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	21,6	25,62	9,63	Cukrzyca	ryczałt	19,19
Gliclazidum	Diazidan, tabl. powl., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	59099 90911 127	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	14,58	18,17	9,63	Cukrzyca	ryczałt	11,74

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie-biorcy
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	59099 90647 224	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	19,12	22,99	9,63	Cukrzyca	ryczałt	16,56
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	59099 90647 231	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	22,39	27,45	14,45	Cukrzyca	ryczałt	17,8
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	59099 91056 100	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	14,53	18,12	9,63	Cukrzyca	ryczałt	11,69
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	59099 91056 131	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	29,05	35,25	19,26	Cukrzyca	ryczałt	22,39
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	59099 90828 340	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	14,36	17,94	9,63	Cukrzyca	ryczałt	11,51
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl. , 4 mg	30 tabl.	59099 97070 414	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,86	19,15	19,15	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl. , 1 mg	30 tabl.	59099 90744 817	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	4,61	6,37	4,82	Cukrzyca	ryczałt	4,75
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl. , 2 mg	30 tabl.	59099 90744 916	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	8,08	11,28	9,63	Cukrzyca	ryczałt	4,85
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl. , 3 mg	30 tabl.	59099 90745 012	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,74	18,28	14,45	Cukrzyca	ryczałt	8,63
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl. , 4 mg	30 tabl.	59099 90745 111	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,96	19,26	19,26	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl. , 4 mg	30 tabl.	59099 97076 775	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,94	19,24	19,24	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Avaron, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90674 893	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,93	19,23	19,23	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Avaron, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90674 909	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	10,15	14,48	14,45	Cukrzyca	ryczałt	4,83
Glimepiridum	Avaron, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90674 947	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,75	9,88	9,63	Cukrzyca	ryczałt	3,45
Glimepiridum	Avaron, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90674 954	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,35	5,03	4,82	Cukrzyca	ryczałt	3,41
Glimepiridum	Avaron, tabl. , 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 91090 715	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,97	5,69	4,82	Cukrzyca	ryczałt	4,07

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie -biorcy
Glimepiridum	Avaron, tabl. , 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 91090 814	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	8,09	11,29	9,63	Cukrzyca	ryczałt	4,86
Glimepiridum	Avaron, tabl. , 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 91090 913	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	12,32	16,78	14,45	Cukrzyca	ryczałt	7,13
Glimepiridum	Avaron, tabl. , 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	59099 91091 019	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	16,72	22,18	19,26	Cukrzyca	ryczałt	9,32
Glimepiridum	Diaril, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90566 082	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	4,89	6,67	4,82	Cukrzyca	ryczałt	5,05
Glimepiridum	Diaril, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90566 105	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	8,91	12,16	9,63	Cukrzyca	ryczałt	5,73
Glimepiridum	Diaril, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90566 129	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	12,74	17,22	14,45	Cukrzyca	ryczałt	7,57
Glimepiridum	Diaril, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90566 143	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	16,56	22,01	19,26	Cukrzyca	ryczałt	9,15
Glimepiridum	Gl betic 1 mg, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 91097 615	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,97	5,69	4,82	Cukrzyca	ryczałt	4,07
Glimepiridum	Gl betic 2 mg, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 91097 516	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	8,09	11,29	9,63	Cukrzyca	ryczałt	4,86
Glimepiridum	Gl betic 3 mg, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 91097 417	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	11,88	16,31	14,45	Cukrzyca	ryczałt	6,66
Glimepiridum	Gl betic 4 mg, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 91097 318	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,96	19,26	19,26	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90430 536	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,56	5,25	4,82	Cukrzyca	ryczałt	3,63
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90430 543	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	7,88	11,07	9,63	Cukrzyca	ryczałt	4,64
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90430 550	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	12,2	16,65	14,45	Cukrzyca	ryczałt	7
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90430 567	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	16,2	21,63	19,26	Cukrzyca	ryczałt	8,77
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90337 453	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,4	5,08	4,82	Cukrzyca	ryczałt	3,46

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenie-biorcy
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90337 521	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	7,51	10,68	9,63	Cukrzyca	ryczałt	4,25
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90338 078	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	11,56	15,97	14,45	Cukrzyca	ryczałt	6,32
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90338 146	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	15,93	21,35	19,26	Cukrzyca	ryczałt	8,49
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl. , 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90338 207	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	23,87	31,13	28,89	Cukrzyca	ryczałt	11,84
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	59099 90718 566	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	2,16	3,77	3,77	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	59099 90719 501	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	2,97	5,87	5,87	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	59099 90719 570	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	4,32	8,3	8,3	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	59099 90719 648	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	5,94	10,76	10,76	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glipid, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90420 179	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,52	5,21	4,82	Cukrzyca	ryczałt	3,59
Glimepiridum	Glipid, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90420 186	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	5,79	8,86	8,86	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glipid, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90420 193	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	7,78	11,97	11,97	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glipid, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90420 209	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	13,15	18,4	18,4	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Glitoprel, tabl. , 1 mg	30 tabl.	59099 90085 903	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	3,13	4,8	4,8	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glitoprel, tabl. , 2 mg	30 tabl.	59099 90085 927	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	6,43	9,53	9,53	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Glimepiridum	Glitoprel, tabl. , 3 mg	30 tabl.	59099 90085 934	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	9,67	13,97	13,97	Cukrzyca	ryczałt	4,8
Glimepiridum	Glitoprel, tabl. , 4 mg	30 tabl.	59099 90085 941	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomoczn ka	12,91	18,14	18,14	Cukrzyca	ryczałt	6,4

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu -biorcy
Glimepiridum	Pemidal, tabl. , 1 mg	30 tabl.	59099 90570 553	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,46	5,15	4,82	Cukrzyca	ryczałt	3,53
Glimepiridum	Pemidal, tabl. , 2 mg	30 tabl.	59099 90570 577	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	6,91	10,04	9,63	Cukrzyca	ryczałt	3,61
Glimepiridum	Pemidal, tabl. , 3 mg	30 tabl.	59099 90570 591	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	10,37	14,71	14,45	Cukrzyca	ryczałt	5,06
Glimepiridum	Pemidal, tabl. , 4 mg	30 tabl.	59099 90570 614	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	13,82	19,1	19,1	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glimepiridum	Symglic, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90570 348	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	3,21	4,88	4,82	Cukrzyca	ryczałt	3,26
Glimepiridum	Symglic, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90570 355	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	7,21	10,36	9,63	Cukrzyca	ryczałt	3,93
Glimepiridum	Symglic, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90570 362	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	11,24	15,63	14,45	Cukrzyca	ryczałt	5,98
Glimepiridum	Symglic, tabl. , 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90570 379	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	22,14	29,3	28,89	Cukrzyca	ryczałt	10,01
Glimepiridum	Symglic, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	59099 90573 196	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	12,96	18,2	18,2	Cukrzyca	ryczałt	6,4
Glipizidum	Glipizide BP, tabl. , 5 mg	30 tabl.	59099 90791 712	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomoczn ka	5,4	7,21	4,82	Cukrzyca	ryczałt	5,59

Tabela 113. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r) – insuliny o średnim i długim czasie działania (insuliny bazalne)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	UCZ	CD	Limit	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml, 5 wkł.a 3ml (Penfil)	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	229,45	261,38	244,84	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej	30%	89,99
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwan, 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	213,84	244,84	244,84	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	30%	73,45
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwan, 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	213,84	244,84	244,84		30%	73,45

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	UCZ	CD	Limit	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
						cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)		
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	103,61	98,57	Cukrzyca	ryczałt	9,04
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwan , 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25 , zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	103,61	98,57	Cukrzyca	ryczałt	9,04
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70) zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	UCZ	CD	Limit	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio+Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio+Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwan we wstrzykiwaczu	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulini injectio neutralis	Insulinum Maxirapid Wo-S Alto Depuratum TZF, roztwór do wstrzykiwan, 80 j.m/ml	14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	34,73	44,83	44,83	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Insulini injectio neutralis	Insulinum Solutio Neutralis Wo-S Alto Depuratum TZF, roztwór do wstrzykiwan, 80 j.m/ml	14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	34,73	44,83	44,83	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Insulini injectio neutralis	Insuman Rapid , roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	103,61	98,57	Cukrzyca	ryczałt	9,04
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	108,15	127,43	98,57	Cukrzyca	ryczałt	32,86
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	108,15	127,43	98,57	Cukrzyca	ryczałt	32,86
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49