



Rekomendacja nr 157/2013

z dnia 4 listopada 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych
Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN:
5909990066575;
Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN:
5909990066582**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:

a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

[REDACTED]

a) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

w ramach [REDACTED]
pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe (wysokiej jakości badanie kliniczne *superiority*) wskazuje, że wildagliptyna jako terapia dodana do leczenia glibemipirydem i metforminą w porównaniu z placebo dodanego do leczenia glibemipirydem i metforminą skutecznie obniża poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Skuteczność jak powyżej została dowiedziona również dla zastosowania schematu z wyłączeniem metforminy. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną



skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii.

Profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem wildagliptyny jest akceptowalny.

W ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji sugeruje doprecyzowanie wskazań do stosowania wildagliptyny, w których miałyby być refundowana, to jest w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2:

a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

[REDACTED]

b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDACTED]

Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady Przejrzystości i uważa, że kontynuowanie terapii produktem Galvus powyżej 6 miesięcy jest zasadne jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną na leczenie (zmniejszenie HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy).

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował cenę zbytu netto dla produktu leczniczego Galvus wildagliptyna 50mg 28 tab – [REDACTED] oraz Galvus wildagliptyna 50mg 56 tab – [REDACTED]. Proponowana kategoria dostępności: Lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDACTED], w ramach [REDACTED]

Problem zdrowotny

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

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 (T1DM) lub 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. W cukrzycy typu 1 stwierdza się zanik wydzielania endogennej insuliny na skutek nieprawidłowej reakcji autoimmunologicznej i zniszczenia aparatu wyspowego trzustki, natomiast w cukrzycy typu 2 powstawanie hiperglikemii jest zjawiskiem bardziej złożonym, skutkującym współistnieniem insulinooporności i zaburzeń wydzielania 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-hiperosmolarny, 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.

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

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.

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1 % i wciąż wzrasta we wszystkich grupach wiekowych). Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszych wiekach. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznaną (nierozpoznana).

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. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 rokiem życia 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wildagliptyna jest lekiem z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej IV (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.

Produkt leczniczy Galvus zgodnie z wnioskowanym wskazaniem będzie stosowany w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2:

- 1) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[Redacted text]

- 2) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[Redacted text]

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.

Alternatywna technologia medyczna

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 (refundowane produkty lecznicze: Avamina, Etform, Formetic, Glucophage, Glucophage XR, Metfogamma, Metformax, Metformax SR, Metformin Bluefish, Metformin Galena, Metifor, Metral, Siofor);
- Insuliny bazalne stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2: średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH, ang. *neutral protamin Hagedorn*) (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); o długim czasie działania: insulina glargine (Lantus), insulina detemir (Levemir);
- Pochodne sulfonylomocznika jako terapia dodana do metforminy: 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;
- Inhibitory alfa-glukozydazy: akarboza (Adeksa, Glucobay) – finansowana we wskazaniu: cukrzyca;
- 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 - nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Skuteczność kliniczna

Analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii wśród dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, dokonano w ramach analizy podstawowej, w której porównano bezpośrednio interwencje:

- wildagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina (WIL/MET vs GLI/MET) – na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (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

W ramach analizy dodatkowej porównano pośrednio metodą Buchera interwencje:

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

Wyniki analizy przedstawiono dla poszczególnych porównań.

WIL/MET vs GLI/MET

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść WIL/MET w porównaniu do GLI/MET dla takich punktów końcowych jak:

- spadek masy ciała zarówno po 52 jak i 104 tyg. leczenia;
- częstość występowania hipoglikemii ogółem - w grupie leczonej WIL/MET nie odnotowano przypadków hipoglikemii ciężkiej zarówno w okresie obserwacji równym 52 tyg., jak i 104 tyg.;
- zmniejszenie udziału proinsuliny w sekcji komórek beta po 104 tygodniach obserwacji;

- poposiłkowe stężenie glukagonu - zaobserwowano spadek w grupie WIL/MET podczas gdy w grupie GLI/MET zarejestrowano wzrost tego parametru.

Istotnie statystycznie większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej odnotowano w grupie GLI/MET, natomiast w grupie WIL/MET większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagopodobnego.

Wyniki w obu grupach były podobne dla: poziomu lipidów względem wartości wyjściowej (zarówno po 52 i 104 tyg. leczenia odnotowano nieznaczną poprawę), redukcji poposiłkowego stężenia glukozy oraz wzrostu parametru ISR-G .

WIL/MET vs GLK/MET

Leczenie WIL/MET jest terapią nie gorszą niż terapia GLK/MET w poprawie kontroli glikemii mierzonej FPG oraz 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 WIL/MET (n=6) odnotowano prawie dwukrotnie mniej epizodów hipoglikemii w porównaniu do grupy GLK/MET (n=11) oraz wystąpił mniejszy przyrost masy ciała (0,08 kg vs. 1,36 kg).

Natomiast w grupie GLK/MET istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy WIL/MET odnotowywano po 52 tyg. badania redukcję hemoglobiny glikowanej do wartości HbA1c \leq 6,5%.

WIL/GLI vs PL/GLI

Wykazano istotną statystycznie przewagę 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 \geq 0,7% oraz średnich zmian w stężeniu glukozy poposiłkowej.

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 (\pm 1,8) ($p = 0,024$).

W pozostałych punktach końcowych (średnia zmiana poziomu glukozy na czczo, średnia zmiana masy ciała, częstość występowania hipoglikemii) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

Terapia WIL/MET/GLI w porównaniu z PL/MET/GLI przyniosła istotne statystycznie 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 wystąpienie 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 istotnych statystycznie 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).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

WIL/MET vs GLI/MET

WIL/MET w dawce 50 mg 2x dziennie jest terapią o dobrym profilu bezpieczeństwa. Wyniki uzyskane po 52 tyg. leczenia są zbieżne z wynikami uzyskanymi po 104 tyg.

Po 104 tyg. terapii wykazano różnice istotne statystycznie 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, pozostałych klinicznie istotnych DN związanych z obrzękiem oraz w częstotliwości 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.)

Częstość występowania zgonów po 2 latach leczenia w obu analizowanych grupach była zbliżona (brak różnic IS) oraz nie przekraczała 0,5%. Brak jest przypadków zgonów, bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem.

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 istotnych statystycznie pomiędzy WIL a GLI.

WIL/MET vs GLK/MET

Wykazano istotne statystycznie 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 istotnej statystycznie.

WIL/GLI vs PL/GLI

Istotną statystycznie przewagę WIL/GLI zanotowano w następujących punktach końcowych: rezygnacja z badania ogółem oraz bezsenność, natomiast istotne statystycznie wyniki na korzyść PL/GLI zaobserwowano w przypadku: osłabienia oraz infekcji górnych dróg oddechowych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia następujących punktów końcowych: rezygnacja z badania z powodu DN, z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne DN, DN ogółem. 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.

W czasie trwania badania nie odnotowano zgonów.

WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

W 24-tyg. leczenia nie odnotowano różnic istotnych statystycznie 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 też istotności statystycznej 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 różnic istotnych statystycznie 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).

Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść terapii WIL w przypadku zaburzeń ze strony nerek i układu moczowego.

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

Zarówno w grupie WIL/MET/GLI, jak i w grupie GLARG/MET/GLI nie odnotowano zgonów.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie European Medicines Agency (EMA) najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Galvus (obserwowanym u 1 do 10 pacjentów na 100) są zawroty głowy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Galvus w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 we wnioskowanych wskazaniach. Porównywano terapię: wildagliptyną (Galvus®) w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem (terapię dwulekową) albo z metforminą i glimepirydem (terapia trójlekowa) w leczeniu cukrzycy typu 2, z terapiami alternatywnymi: metforminą w połączeniu z glimepirydem, glimepirydem w połączeniu z placebo albo insuliną glargine w połączeniu z metforminą i glimepirydem.

Analiza kosztów-użyteczności została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w 100-letnim horyzoncie czasowym. Dyskontowanie przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych, koszty insuliny, koszty dodatkowe leczenia cukrzycy typu 2, koszty podstawowej opieki zdrowotnej w leczeniu cukrzycy typu 2, koszty opieki specjalistycznej w leczeniu cukrzycy typu 2, koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2, koszty opieki specjalistycznej, koszty porad zabiegowo-diagnostycznych, koszty świadczeń odrębnie kontraktowanych, koszty hospitalizacji oraz koszty rehabilitacji).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Galvus w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 we wnioskowanych wskazaniach.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz świadczeniobiorcy w 2-letnim horyzoncie czasowym, przyjmując, że rok 2014 będzie pierwszym rokiem refundacji przedmiotowego produktu leczniczego. Uwzględniono koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych, koszty insuliny, koszty dodatkowe.

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

[Redacted text block]

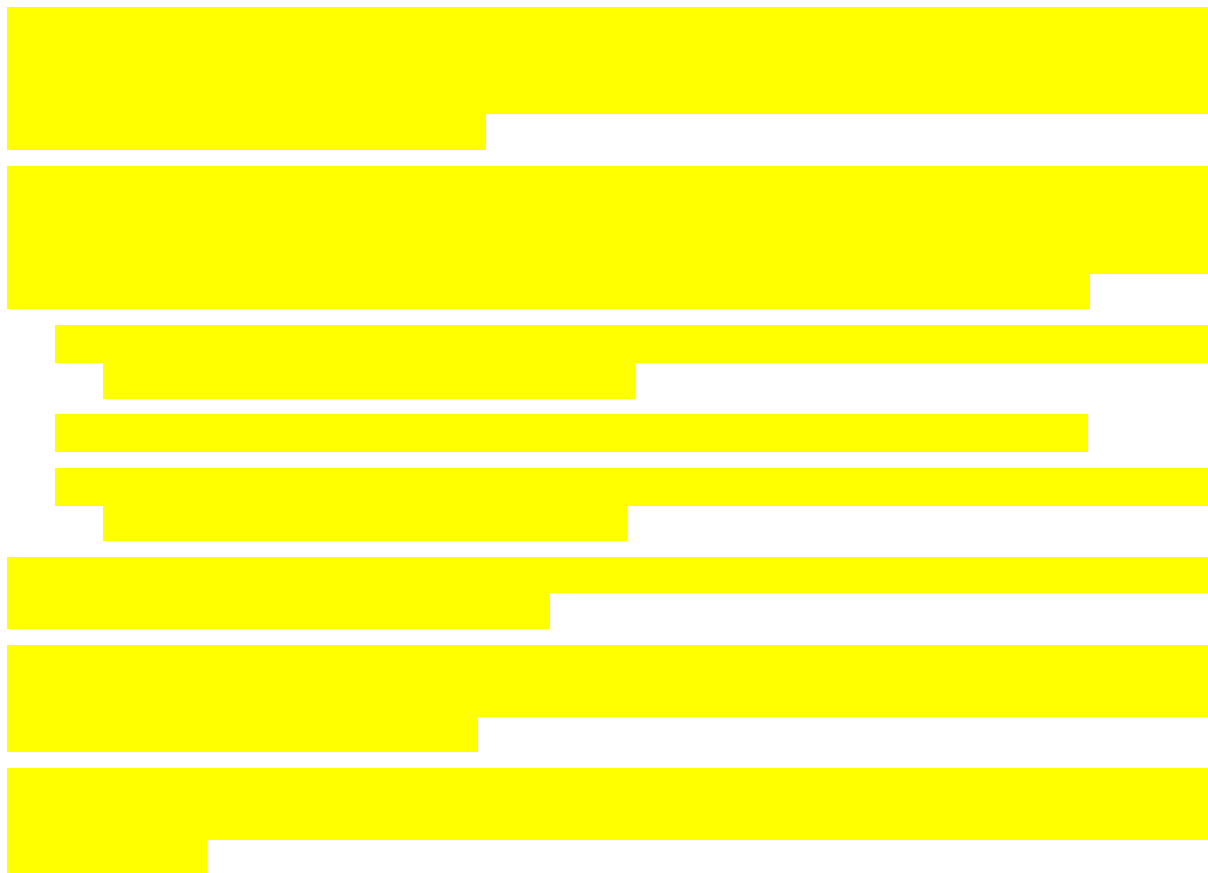
Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, proponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2013 r. zalecają stosowanie: monoterapii metforminą (przy nietolerancji metforminy inhibitory DPP4 / sulfonilomocznik), terapii dwulekowej (metformina + 1 lek z grupy: sulfonilomocznik / inhibitory DPP-4), terapii trójlekowej (metformina + 2 leki z grupy: sulfonilomocznik / inhibitory α -glukozydazy / inhibitory DPP-4 / agoniści receptora GLP-1) oraz insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający).

Zalecenia American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) z 2013 r. obejmują:

- terapię dwulekową: metformina + inhibitor DPP-4 / pioglitazon tiazolidynodion / sulfonilomocznik;
- terapię trójlekową (inhibitory DPP-4 (wildagliptyna) / agoniści receptora GLP + metforminą + tiazolidynodion / sulfonilomocznik.

Zalecenia American Diabetes Association (ADA) z 2013 r. zalecają stosowanie monoterapii metforminą. Przy braku skuteczności metforminy: stosowanie antagonistów receptora GLP-1 / insuliny. Nie zawarto wytycznych dotyczących stosowania wildagliptyny.

Zalecenia Canadian Diabetes Association (CDA) z 2013 r. rekomendują leczenie zindywidualizowane: inhibitory DPP-4 (w tym: sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) i agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, liraglutyd).

Wspólne zalecenia American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) z 2012 r. wskazują na stosowanie: monoterapii metforminą oraz kombinacji 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 belgijskiego stowarzyszenia International Diabetes Federation (IDF) z 2012 r. obejmują następujące terapie:

- Monoterapię 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 / antagonist receptoru GLP-1).

Zalecenia American College of Physicians (ACP) z 2012 r. rekomendują monoterapię metforminą lub dodanie drugiego leku do metforminy. Nie zawarto w nich wytycznych dotyczących stosowania wildagliptyny.

Zalecenia Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2010 r. rekomendują Inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna). U pacjentów otyłych przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznik zalecany jest agonista receptoru GLP-1. Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. Antagonistów receptoru GLP-1 zazwyczaj stosuje jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej.

Zalecenia brytyjskiego The National Institute for Clinical Excellence (NICE) z 2010 r. obejmują stosowanie:

- Monoterapii metforminą / sulfonilomocznikiem;
- Przy braku skuteczności ww. terapii inhibitory DPP-4 / tiazolidynodion / 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.

Wspólne zalecenia American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) i American College of Endocrinology (ACE) z 2009 r. rekomendują interwencje takie jak:

- Monoterapia (metformina / tiazolidynodion / inhibitory DPP-IV / inhibitory α -glukozydaz);
- Terapia skojarzona (metformina + sulfonilomocznik / inhibitor DPP-IV, agonista receptoru 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

Scottish Medicines Consortium (SMC) w rekomendacji z 2013 r. nie zaleca terapii trójlekowej (**wildagliptyna** w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą). Jako uzasadnienie dla takiej decyzji wskazano brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku dot. oceny leku Galvus w omawianych wskazaniach.

Walijski All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) w rekomendacji z 2013 r. także nie zaleca terapii trójlekowej (wildagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą) z uzasadnieniem jak w rekomendacji SMC.

Danish Health and Medicines Authority (DHMA) w rekomendacji z 2012 r. zaleca monoterapię metforminą oraz terapię skojarzoną: **wildagliptyna** + metformina / sulfonilomocznik / glitazon).

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) w rekomendacji z 2010 r. zaleca terapię dwulekową: **wildagliptyna** + metformina / sulfonilomocznik, zaś nie zaleca terapii trójlekowej: **wildagliptyna** + metformina + sulfonilomocznik)

Scottish Medicines Consortium (SMC) w rekomendacji z 2009 r. zaleca terapię dwulekową (wildagliptyna + sulfonilomocznik).

Nowozelandzki Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) w rekomendacji z 2009 r. nie zaleca terapii widagliptyną (Galvus) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Francuski Haute Autorité De Santé (HAS) w rekomendacji z 2008 r. zaleca lek Galvus 30 i 60 tabl. w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 z poziomem refundacji 65%.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 06.09.2013 r. (znak: MZ-PLR-460-19387-2/MKR/13; MZ-PLR-460-19388-2/MKR/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 w sprawie oceny leku Galvus (wildagliptyna), EAN 5909990066575, w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2 i stanowiska Rady Przejrzystości nr 234/2013 z dnia 4 listopada 2013 w sprawie oceny leku Galvus (wildagliptyna) EAN 5909990066582, w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 z dnia 4 listopada 2013 w sprawie oceny leku Galvus (wildagliptyna), EAN 5909990066575, w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 234/2013 z dnia 4 listopada 2013 w sprawie oceny leku Galvus (wildagliptyna) EAN 5909990066582, w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.
3. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-20/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2