



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

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.*

*Rada proponuje refundację produktu leczniczego Galvus:*

*- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:*

*- metforminą, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana ( $HbA1c > 7,0$ ), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji lub;*

*- pochodnymi sulfonilomocznika, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana ( $HbA1c > 7,0$ ), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie metforminy jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;*

*- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:*

*- pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi (przez co najmniej 3 miesiące) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii ( $HbA1c > 7,0$ ).*

*Kontynuowanie terapii produktem Galvus może być stosowane powyżej 6 miesięcy jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie  $HbA1c$  o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy).*

*Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej z 30% odpłatnością dla pacjenta.*

*W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.*



## Uzasadnienie

*Produkt leczniczy Galvus (wildagliptyna) należy do grupy leków będących inhibitorami DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za degradację inkretyn. W badaniach klinicznych wysokiej jakości (non-inferiority) wykazano, że zastosowanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonilomocznika jest nie mniej skuteczne niż pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzone drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem HbA1c lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn.: redukcją HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.*

## Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia (pisma z dnia 06.09.2013 znak: MZ-PLR-460-19387-2/MKR/13, MZ-PLR-460-19388-2/MKR/13) dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Galvus (widagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575; oraz tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582 we wskazaniu leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2:

w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDAKOWANE]

- [REDAKOWANE]

w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- [REDAKOWANE]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) - lek dostępny w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji) [REDAKOWANE]

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Galvus (widagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575.

## 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. 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 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  $\alpha$ -glukozydazy ( $\alpha$ 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.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Galvus, substancja czynna: wildagliptyna; droga podania: doustnie;

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.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) dnia 26 września 2007.

Lek jest wskazany w :

Leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2:

1. w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
  - metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
  - sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
2. w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
  - sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

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.

### 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, Etform, 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 DDP-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 glukagonopodobnego.

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  $\geq 0,7\%$ .
- Terapia WIL/GLI przyczynia się do poprawy zmiany aktywności komórek  $\beta$ . 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 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 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 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).

### Skuteczność praktyczna

Brak danych.

### 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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano dwa instrumenty podziału ryzyka:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w 100-letnim horyzoncie 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 w wyniku zastosowania schematu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

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



[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

## **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  $\alpha$ -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 / antagonist receptor 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  $\alpha$ -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

**Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-20/2013; „Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2”, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 4 listopada 2013r.

## 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.